

Aus der Hautklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. R. M. Bohnstedt

Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit des Oberflächenantibioticums Neomycin auf von Pyodermien isolierte Staphylokokken.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Saro /Avakian
aus Chuchtar /Iran

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Hautklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. R. M. Bohnstedt

Experimentelle Untersuchungen über die
Wirksamkeit des Oberflächenantibioticums Neomycin
auf von Pyodermien isolierte Staphylokokken.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Saro Avakian
aus Chuchtar / Iran

Gießen 1966

Dekan: Professor Dr. H. D. Cremer

Referent: Priv.-Doz. Dr. O.H. Paetzold

Korreferent: Professor Dr. B. Kemkes

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153519_0051

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
A Probleme der Staphylokokken-Infektion	
B Die sensibilisierende Wirkung der Antibiotica	5
II. <u>Zur Therapie mit Oberflächenantibiotica</u>	9
III. <u>Das Neomycin</u>	11
IV. <u>Die Staphylokokken</u>	12
V. <u>Experimentelle Untersuchungen</u>	14
a Material und Methode	14
b Ergebnisse der Plättchenresistenzteste	18
c Zur Frage der Kreuzresistenz von Neomycin- Streptomycin-Kanamycin	29
d Plättchentest mit steigenden Neomycin- Konzentrationen	31
e Röhrenverdünnungsteste	33
f Bactericidie-Test	34
g Diffusionstest	37
VI. <u>Besprechung der experimentellen Ergebnisse</u>	39
VII. <u>Klinischer Bericht</u>	46
VIII. <u>Die sensibilisierende Wirkung des Neomycins</u>	47
IX. <u>Schlußfolgerung</u>	50
X. <u>Zusammenfassung</u>	53
<u>Literaturverzeichnis</u>	55

I Einleitung

=====

A Problem der Staphylokokken-Infektion.

Die bakteriellen Erkrankungen haben heute - knapp 20 Jahre nach dem Beginn der Antibiotica-Therapie - wieder an Aktualität gewonnen. Es sind besonders die durch Staphylokokken hervorgerufenen Krankheitsbilder, die im Vordergrund des therapeutischen Interesses stehen. Wegen der Vielseitigkeit der klinischen Erscheinungen haben sich die Ärzte fast aller Fachrichtungen mit den staphylogenen Erkrankungen zu befassen.

Die Häufigkeit des Vorkommens der Staphylokokken-Erkrankungen liegt in der Ubiquität und der hohen Kontagiosität der Erreger begründet. So konnte HOWE z.B. nachweisen, daß 81 - 96 % aller Wundinfektionen staphylokokkenbedingt sind. LINDER fand bei dem großen Krankengut bei der Berliner Chirurgischen Universitätsklinik, daß 69 % aller Wunden durch Staphylokokken infiziert waren.

Im gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich ergaben die Untersuchungen von KNÖRR u. WALLNER, MUTH, NOAK, UNSHELM u.a., daß als Erreger der Mastitis puerperalis und der Neugeborenen Infektionen fast ausschließlich Staphylokokken anzunehmen sind.

Von Seiten der Pädiatrie haben KREPLER, MARGET sowie KIENITZ und HÖFING auf die große Bedeutung der durch Staphylokokken ausgelösten Erkrankungen bei Kindern aufmerksam gemacht. ODENTHAL berichtete über die Staphylokokken-Infektionen im Bereich der

inneren Medizin und ~~SCHÖENMAKERS~~ aus der Sicht der Pathologen über die zunehmenden Todesfälle bei staphylogenen Infektionen der serösen Häute und des Magen-Darm-Traktes.

Die anfänglich berechtigten Hoffnungen, daß mit der Antibiotica-Behandlung die therapeutischen Probleme der bakteriellen Erkrankungen gelöst seien, haben sich somit nicht bestätigt.

STAUB, GRÜN und KIKUTH haben in diesem Zusammenhang wiederholt darauf hingewiesen, daß die staphylogenen Infektionen in zunehmendem Maße wieder ähnlich schwere Verlaufsformen zeigen wie früher.

Die Ursache dieser Entwicklung liegt in der ständig zunehmenden Resistenzbildung der Staphylokokken gegenüber den antibiotisch wirksamen Substanzen begründet, die heute fast ausschließlich zur Behandlung eingesetzt werden. KIKUTH und Mitarbeiter haben vor einigen Jahren auf diese Tatsachen hingewiesen. 1957 fanden sich bereits 60 - 70 % penicillin- und streptomycinresistente Staphylokokkenstämme.

Zahlreiche Beobachtungen über das rasche Ansteigen der Resistenzquoten liegen besonders auch aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum vor (NEEDHAM, NICHOLS, FINN~~LAND~~ u. HAIG~~HT~~ u.a.).

Daß die Resistenzentwicklung der Staphylokokken gegenüber den am längsten in der Therapie gebräuchlichen Antibiotica wie Penicillin und Streptomycin am stärksten ausgeprägt ist, erscheint erklärlich. Aber auch gegenüber den später eingeführten sogenannten Breitspektrum-Antibiotica ist eine zunehmende Therapieresistenz festzustellen.

LEPPER, DOWLING und Mitarbeiter fanden zum Beispiel, daß nach Anwendung neuer Antibiotica und ihrer ausschließlichen ständigen Verwendung die Resistenz der Erreger in denen von ihnen untersuchten Krankenhäusern in wenigen Monaten von 20 % auf 60 % anstiegen.

Die Resistenzentwicklung ist stets vor allem dort zu beobachten, wo die Antibiotica in hohem Maße Verwendung finden. Dies ist vorwiegend in Kliniken und großen Krankenhäusern der Fall.

(GRÜN, BERKOREC u. GRANITS-THURNER, BLAIR u. CARR, BROWN, ERICSON, HEGEMANN u.a.)

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Zusammenstellung von FISCHER (1959) über Resistenzverhältnisse der Staphylokokken, isoliert aus Einsendematerial verschiedener Arten von Krankenhäusern und aus freien Praxen.

Tabelle von FISCHER: Pemic. Strept. TETRA. CHLOR.

Univ.-Kliniken	57%	55%	17%	3%	} Resistente Staphylo- kokken- Stämme.
Allg.-Krankenhäuser	52%	46%	12%	2%	
Priv.-Krankenhäuser	47%	35%	8%	-	
Prakt. Ärzte	25%	17%	-	-	

Auch im dermatologischen Fachgebiet spielen die staphylogenen Infektionen eine wichtige Rolle, sie umfassen nach MEYER-BOHN und PAETZOLD etwa 70 bis 75 % aller Pyodermien.

Die moderne Corticosteroid-Therapie, sowohl in Form der internen als auch der externen Behandlung, wie sie bei zahlreichen Dermatosen angewendet werden muß, wirkt in erheblichem Maße praedis-

ponierend für das Zustandekommen bakterieller Superinfektionen.

Über die Resistenzentwicklung der Staphylokokken in der Dermatologie haben GREGORCZYK, MEYER-ROHN und PAETZOLD wiederholt berichtet.

Wenngleich auch die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse bei den Resistenzprüfungen der Staphylokokken nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen sind, da sie oft mit unterschiedlichen Methoden ermittelt werden, so geben die nachfolgenden Zahlen doch einen allgemeinen Überblick über den Stand der gegenwärtigen Antibiotica-Resistenz der Staphylokokken und damit auch wichtige Behandlungshinweise.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Resistenztestergebnisse (veröffentlicht 1961) aus dem Univ.-Hautkliniken Bonn, Hamburg und Giessen zusammengestellt.

	<u>Bonn</u>	<u>Hamburg</u>	<u>Giessen</u>	
Penicillin	69,3%	70,0%	57,8%	} Resistente Staphylokokken- Stämme.
Streptomycin	57,5%	60,0%	35,5%	
Tetracyclin	39,1%	57,0%	18,2%	
Chloramphenicol	56,5%	20,0%	10,8%	
Erythrocin	41,0%	28,0%	6,7%	

Es ist zu erwähnen, daß örtliche Verschiedenheiten in der Struktur und der soziologischen Schichtung der Bevölkerung bei dem Verhalten der Keime gegenüber Antibiotica eine wesentliche Rolle spielen. So dürfte z.B. in großen Industriegebieten bei häufigen Arbeits- und Verkehrsunfällen, infolge einer gut funktionierenden

Versorgung durch Ärzte, in Krankenhäusern und Werksambulanzen, die eine großzügige Anwendung von Antibiotica annehmen lassen, die Resistenzquoten ungleich schneller und höher ansteigen als in ländlichen Gegenden, wo alle diese Gegebenheiten nicht zutreffen. Auch durch die zunehmende Bevölkerungsdichte ist eine leichtere Übertragbarkeit von Erregern und damit auch von resistenten Staphylokokken von Mensch zu Mensch wahrscheinlich. In diesem Zusammenhang sind auch die unterschiedlichen Resistenztestergebnisse aus dem Einzugsbereich der Hamburger und der Gießener Univ.-Hautklinik durch die Verschiedenartigkeit der jeweiligen Bevölkerungsstruktur zu erklären.

B Die sensibilisierende Wirkung der Antibiotica.

Neben der ansteigenden Resistenzentwicklung der Erreger wird der therapeutische Einsatz der Antibiotica andererseits durch die immer häufiger zu beobachtende Sensibilisierung des menschlichen Organismus gegenüber diesen Stoffen eingeengt. Besonders bei Penicillin- und Streptomycin-Gaben nimmt die Zahl der Behandlungszwischenfälle, die vom einfachen Arzneimittelerythem bis zu schweren allergischen Schockzuständen mit Todesfällen reichen, erheblich zu (MEYHÖFER, COATES, MÜLLER und FEGELER, LEVINE, PERRI u. ANTHONY, HARLEI u. SCHAAB). Hierbei dürfte auch die starke Verbreitung der Mykosen in weiten Bevölkerungsschichten eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen (SCHUPPLI).

Die weit verbreitete, sich häufig der ärztlichen Verordnung entziehende Anwendung von penicillin- und streptomycinhaltigen

Externa, die von einer Wundsalbe bis zur antibioticahaltigen Rasierseife und Kosmetica reichen, legen sehr oft den Grundstein für eine cutane oder vasculäre Sensibilisierung.

Darüber hinaus werden in jüngster Zeit verschiedentlich gleichartige Beobachtungen auch nach Verwendung von Salben mit Zusätzen von Breitbandantibiotica gemacht, woraus geschlossen werden muß, daß über das Penicillin und Streptomycin hinaus die Sensibilisierung des menschlichen Organismus auch gegenüber diesen therapeutisch so wichtigen Substanzen ebenfalls langsam beginnt (ROBINSON, LANGER, SCHOOG u. PELTZER). Zwei Fälle aus dem eigenen Kliniksbereich sollen hier als Beispiel für die Möglichkeit der Sensibilisierung mit Chloramphenicol durch lokale Behandlung angeführt werden.

Fall 1 :

Pat. R.M., 80 Jahre (Krankenblatt Nr. 564/63)

Diagnose bei der Einweisung zur stationären Aufnahme:

Rezidivierende Ulcera crurum bei Varicosis mit Thrombophlebitis superficialis rechts.

Krankheitsverlauf: Die ausgedehnten und stark superinfizierten Ulcera im Bereich beider Unterschenkel wurden zu Beginn der stationären Behandlung über längere Zeit im Wechsel mit anderen antibioticahaltigen Externa, mit einer chloramphenicolhaltigen Salbe behandelt.

Ob ambulant bereits chloramphenicolhaltige Salben verordnet worden waren, konnte nicht eruiert werden.

Am 57. Behandlungstag traten Temperaturen bis 38° C auf, die am folgenden Tag über 39° C anstiegen. Die Pat. fühlte sich matt und abgeschlagen, trotz zunehmenden Harndrangs nur geringer Urinabgang, mäßiges Brennen beim Wasserlassen, klopfschmerzhaftes Nierenlager

beiderseits. Auf Grund der klinischen Symptome wurde in Verbindung mit dem Urinbefund (K-Urin; Sediment: massenhaft Leukozyten und Bakterien sowie zahlreiche Erythrozyten) eine Cystopyelitis diagnostiziert. Zur Behandlung war Chloramphenicol vorgesehen. Es wurde zunächst 1 g i.v. injiziert. Etwa 6 Stunden nach der Injektion zeigte sich im Bereich des gesamten Integumentes ein generalisiertes maculo-papulöses, teils urticarielles, juckendes Exanthem; Schleimhautbeteiligung bestand nicht. Die Pat. fühlte sich noch schlechter als am Vortage.

Dermatologische Diagnose: Generalisiertes Arzneimittellexanthem nach intravenöser Chloramphenicolgabe.

Unter der Behandlung mit Sandosten-Calcium-Injektionen besserten sich die subjektiven Beschwerden, das Arzneimittellexanthem klang innerhalb von 5 Tagen vollständig ab.

Die Therapie der fieberhaften Cystopyelitis wurde mit Tetracyclin-Präparaten erfolgreich und komplikationslos abgeschlossen.

14 Tage nach Abklingen des Arzneimittellexanthems wurde im Epicutan test an der Innenseite des linken Oberarmes die Empfindlichkeit des Hautorgans auf chloramphenicolhaltige Salben geprüft. Die Tests ergaben nach 24 und 48 Stunden jeweils positive Reaktionen.

Fall 2 :

Patientin M.W., 48 Jahre (Krankenblatt Nr. 972/63)

Diagnose bei Einweisung zur stationären Aufnahme:

Röntgenatrophisches Ulcus nach Bestrahlung und Excision eines malignen Melanoms an der Außenseite des rechten Oberarmes.

Die Pat. befand sich vom 2.4. - 31.12.1963 nur mit kurzfristigen Unterbrechungen in stationärer Behandlung unserer Klinik. Zur Behandlung der Bestrahlungsreaktionen und des später im Bestrahlungsfeld aufgetretenen Ulcus wurde wiederholt über längere Zeitabschnitte eine chloramphenicolhaltige Salbe verwendet.

Am 28.10.1964 trat unter Temperaturanstieg über 38° C am rechten

Oberarm ein Erysipel auf, ausgehend von dem Bestrahlungsulcus. Nach Gaben von 2x1 g Chloramphenicol i.v. in 6-stündigem Abstand hatte sich am folgenden Tage ein generalisiertes, stark juckendes, maculöses, teils urticarielles Exanthem im Bereich des gesamten Integumentes ausgebildet.

Diagnose: Generalisiertes Arzneimittellexanthem nach Chloramphenicol.

Durch wiederholte Gaben von Sandosten-Calcium i.v. klangen diese Hautveränderungen rasch wieder ab.

Eine Schleimhautbeteiligung konnte nicht beobachtet werden.

Die Behandlung des Erysipels wurde komplikationslos mit Tetracyclinen bis zum Abklingen des Erysipels fortgesetzt.

Der nach 14 Tagen durchgeführte Kontrolltest zur Prüfung einer Chloramphenicol-Empfindlichkeit der Haut, angelegt an der Innenseite des rechten Oberschenkels, ergab nach 24 und 48 Stunden stark positive Reaktionen.

Anhand dieser beiden Krankheitsverläufe konnte die Sensibilisierung bei beiden Patienten mit dem Breitbandantibioticum Chloramphenicol durch vorausgegangene, wiederholte lokale Anwendung dieses Präparates mit später erfolgter starker cutan-vasculärer Gesamtreaktion nach interner Anwendung der Substanz verfolgt werden.

LANGER hat über ähnliche Fälle berichtet:

Von 114 durchuntersuchten Patienten, vorwiegend mit rezidivierenden Unterschenkelgeschwüren, zeigten 17 % eine nachweisliche Chloramphenicol-Überempfindlichkeit. Auch gegenüber weiteren Antibiotica, z.B. denen der Tetracyclin-Gruppe konnten gleichartige Beobachtungen gemacht werden (SCHOOB u. PELTZER).

DOHN hat über die Häufigkeit von Kontaktallergien bei Antibiotica 1960 u. 1962 ausführlich referiert.

II Zur Therapie mit Oberflächenantibiotica.

Die Häufigkeit der Staphylokokken-Infektionen und die zunehmende Resistenzbildung der Bakterien einerseits sowie die steigende Zahl der Fälle von Sensibilisierung des Organismus andererseits, zwingen heute die Indikation für eine Antibiotica-Behandlung strenger zu stellen, als dies bisher erforderlich war.

Die interne Anwendung dieser Medikamente sollte nur schweren Fällen vorbehalten bleiben, bei denen es z.B. zu einer Ausschwemmung von Keimen in die Blut- und Lymphbahnen gekommen ist.

Im dermatologischen Fachbereich, in dem die örtliche Behandlung auf Grund der Lokalisation des pathologischen Substrates eine besondere Rolle spielt, sollte eine lokale Behandlung mit denjenigen Antibiotica, die auch oral oder peroral gegeben werden aus den dargelegten Gründen in Zukunft weitgehend vermieden werden.

In der Dermatologie werden seit jeher desinfizierende Externa wie Jod, Quecksilber, Resorcin, Schwefel oder auch Farbstoffe verwendet. Zu erwähnen wäre noch, daß auch der Teer über eine recht gute antibakterielle Wirksamkeit verfügt, wie HILDEBRAND nachweisen konnte. Einige dieser Substanzen z.B. Jod und Quecksilber zeichnen sich jedoch ebenfalls durch hohe Sensibilisierungsquoten aus. Das gleiche gilt auch für die Sulfonamide.

Für die in neuerer Zeit aus behandlingstechnischen Gründen -

wegen der "sauberen" Applikationsweise - bevorzugt verwendeten antibioticahaltigen Externa wäre daher den sogenannten Oberflächenantibiotica ganz entschieden der Vorzug zu geben.

Unter dem Begriff der Oberflächenantibiotica werden Substanzen verstanden, wie z.B. Tyrothricin, die so grobmolekulär sind, daß sie nicht resorbiert werden, zum anderen auch Verbindungen, die wegen ihrer stark schädigenden Wirkung auf andere Organe weder parenteral noch oral angewendet werden können z.B.

Neomycin und Bucitracin. Klinisch hat sich seit einigen Jahren das Neomycin bei der lokalen Anwendung von staphylogenen Infektionen sehr gut bewährt: AHNEFELD, JOULIA, TASEI u. FRUCHARD, KLEINE-NOTROP, KLIGMAN u. SHEHADEH, PEYRI u. Mitarbeiter, RAWENGEL u. WEYER, WEINBERG, SCHÖLDGEN u.a.

Resistenztestergebnisse bei Staphylokokken mit Neomycin liegen vorwiegend aus dem ausländischen Schrifttum vor: CLANCY, DELMOTTE, LIVINGOOD u. Mitarbeiter, QUIE, COLLIN u. CARDLE, WAISBREN u. STRELITZER, LAMONT, CETIN, BAUER u. PERRY sowie ZANGGER.

HEIN hat erstmalig in Deutschland 1954 u. 1957 an einem umfangreichen Bakterienmaterial die Wirksamkeit des Neomycin in vitro getestet. Da diesem Präparat für die Lokalbehandlung bakterieller Infektionen große Bedeutung zuzumessen ist, war es Aufgabe und Ziel dieser Arbeit nun auch von dermatologischer Seite den derzeitigen Stand der Neomycinresistenz bei Staphylokokken zu untersuchen, um einen Überblick über das Maß der Wirksamkeit dieses Antibioticums für unseren Fachbereich zu erhalten.

III Neomycin

Das Neomycin wurde 1949 von WAKSMAN und LECHEVALIER in Amerika aus Kulturen des *Streptomyces fradiae*, einem Keim der von WAKSMAN und CURTIS 1916 erstmals beschrieben wurde, isoliert. Die genaue chemische Zusammensetzung ist bisher noch nicht bekannt. Es handelt sich jedoch um einen Komplex von vier Fraktionen, von denen sich das Neomycin B als biologisch aktiv und therapeutisch verwendbar erwies.

Das Neomycin~~wird~~ als Sulfat angewendet, ist sehr gut wasserlöslich und innerhalb eines weiten pH-Bereiches stabil. Das Wirkungsmaximum liegt im schwach alkalischen Bereich.

Die therapeutische Dosis des Neomycins kann sowohl nach Gewicht als auch in Einheiten angegeben werden. Eine WAKSMAN-Einheit ist die Gewichtsmenge, die in 1 ml Lösung das Wachstum von *E.coli*-Stamm ATCC 9637 - verhindert. Eine WAKSMAN-Einheit ist gleich 3,3 Gamma-Basc. Ein Milligramm Neomycin-Sulfat entspricht etwa 200 WAKSMAN-Einheiten.

In Deutschland wird für die therapeutischen Zwecke vorwiegend die Gewichtsmenge angegeben.

Nach Angaben von WAKSMAN, LECHEVALIER und DUNCAN wird die antibiotische Wirksamkeit des Neomycins weder durch Serum und Eiter noch durch Enzyme beeinträchtigt. Das antibiotische Wirkungsspektrum dieser Substanz ist breit. Es erstreckt sich auf eine Vielzahl von Gram-negativen und Gram-positiven Bakterien.

Unwirksam ist es gegenüber Pilzen, Trypanosomen und Trichomonaden.

Die therapeutische Anwendung des Neomycins erfolgt fast ausschließlich lokal. Die Resorption der Substanz durch Haut und Schleimhäute ist sehr gering, sodaß es erforderlichenfalls per oral zur Entkeimung des Darmtraktes angewendet werden kann (DIMMLING u. HÜNER, KARST u. HEIN, BURKHARDT u. MAURER).

Eine parenterale Anwendung sollte im Allgemeinen wegen starker Schädigung des Innenohres und der Nieren nicht erfolgen (KÖRTGE-STÖPPLER u. MITTAG). Nur in Ausnahmefällen kann diese im Höchstfall bis zu 7 Tagen durchgeführt werden (ORZECZOWSKI).

IV Die Staphylokokken

=====

Bei den menschenpathogenen Staphylokokken, die nach der jetzt gültigen Nomenklatur *Mikrokoccus pyogenes* (nach BERGEY) genannt werden, handelt es sich um unbegeißelte, aber lebhaft bewegende kugelförmige Bakterien. Die Größenordnung der Kokken liegt zwischen 0,7 bis 1,2 μ . Die Lagerung der einzelnen Bakterien zueinander in Haufen- oder Traubenform haben dem Erreger den Namen gegeben.

Er zeichnet sich durch eine verhältnismäßig große Widerstandskraft gegenüber thermischen Einflüssen, Austrocknung, Verschiebung des pH-Wertes sowie durch seine Anspruchslosigkeit gegenüber Nährböden aus und ist durch die üblichen Desinfektionsmittel nur schwer zu bekämpfen.

Die Staphylokokken färben sich nach Gram positiv, sie zeigen daher eine dunkelblau bis schwarze Färbung im Präparat.

In der Kultur wachsen die Keime je nach Güte des Nährbodens in verhältnismäßig großen, glatten, gewölbten und undurchsichtigen Kolonien. Sie entwickeln sich am besten aerob bei Temperaturen zwischen 25 und 38 Grad und bei einem pH-Wert des Nährbodens von 7,2 - 7,6. Aber auch bei anaeroben Verhältnissen und bei Temperaturen zwischen 10 und 40 Grad sowie bei Verschiebungen des pH-Wertes ist noch Wachstum festzustellen. Die Pigmentbildung der einzelnen Kolonien ist recht unterschiedlich und hängt oft von Umweltbedingungen ab.

Nach den Farbschattierungen der Kolonien wurde früher eine Einteilung der Staphylokokken in *Varia aureus*, *albus* und *eitrius* vorgenommen, die aber heute keine besondere Bedeutung mehr haben. Neben diesen bisher kurz aufgezeigten allgemein biologischen Merkmalen verfügen die einzelnen Staphylokokkenstämme über die Möglichkeit, bestimmte Fermente zu bilden.

Hierzu gehören als sehr wesentliche Fähigkeiten der Keime die Koagulasebildung (KEMKES) sowie die Fähigkeit Hämolyisin zu bilden.

Die Differenzierung des *Mikrokokkus pyogenes* bietet bei der Beachtung der hier angeführten Merkmale keine allzu großen Schwierigkeiten.

Die Abgrenzung gegenüber des in Form und färberischer Eigenschaft gleichkommenden *Mikrokokkus epidermidis* (früher *Staph. albus*), einem saprophytären Keim der Familie *Micrococcaceae*, geschieht im wesentlichen durch die Feststellung der Koagulase und der

Hämolysenbildung. Die gleichen Unterscheidungsmerkmale haben auch gegenüber der Gattung *Sarzinae* ihre Gültigkeit. Diese meist in Paket- oder Warenballenform gelagerten Gram-positiven Kokken, deren Pigmentbildung von weiß bis zu allen Gelbschattierungen reichen kann, zeigen außerdem noch eine stärkere Korngröße.

Ein weiteres wichtiges biologisches Merkmal der Staphylokokken, welches sich erst in der Antibiotica Ära herausgestellt hat, ist die Fähigkeit der Resistenzentwicklung gegenüber den Antibiotica und hier besonders gegenüber Penicillin und Streptomycin.

V Experimentelle Untersuchungen

=====

a Material und Methode

Die experimentelle Prüfung des Neomycins auf seine Wirksamkeit gegenüber den Staphylokokken im in-vitro-Test wurde an 200 Stämmen durchgeführt.

Die Keime wurden von Patienten aus dem Krankengut der Universitäts-Hautklinik Giessen isoliert.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Herkunft der Erreger, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Krankheitsbildern.

Krankheitsbilder:

Anzahl der Fälle:

Primäre Pyodermien:

Furunkel	39
Schweißdrüsenabszesse	6
Sonstige Abszesse	8
Impetigo contagiosa	12
Follikulitiden	31
Sonstige Pyodermien	<u>21</u>
	117
	=====

Staphylogene Superinfektionen bei:

Ekzem (verschiedener Genese)	13
Epidermomykosen	10
Akne vulg. u. indurata	24
Ulcus cruris	31
Stauungsdermatitis	5
	83
	ges. 200
	=====

Züchtung der Keime

Die Züchtung der Staphylokokken erfolgte auf einem 10%igen Hammelblutnähragar. Die Nährbodenplatten wurden nach folgender Vorschrift hergestellt.

40 g Nähragar (Standard II Merck, Darmstadt) werden in 1000 ml Aqua dest. gelöst und fraktioniert an 3 aufeinanderfolgenden Tagen sterilisiert. Dem auf 50 Grad abgekühlten Nähragar wird danach in einem Verhältnis 1:10 frisch defibriniertes Hammelblut zugegeben und das Gemisch in sterile Petrischalen ausgegossen und erkalten lassen.

Zur Kontrolle auf Verunreinigung werden die fertigen Platten über Nacht bei 36 Grad im Brutschrank bebrütet. Verunreinigte Platten werden verworfen. Die einwandfreien Platten kommen bis zu ihrer Verwendung zur Aufbewahrung in den Eisschrank.

Dieser Nährboden hat ein leicht alkalisches Milieu mit einem pH-Wert von 7,4 - 7,6.

Die Herstellung dieser Nährbodenplatten ist auch in größerem Umfang einfach.

Durch den Hammelblutzusatz läßt sich deutlich eine Hämolysebildung der Staphylokokken auch in ihren verschiedenen Abstufungen erkennen.

Das Ausimpfen des von dem Patienten gewonnenen Materials erfolgte in der direkten Übertragung mit der Platinöse auf die Platten. Zur besseren Isolierung der Staphylokokken bei Mischinfektionen erfolgte das Ausimpfen auf der Platte in fraktionierter Form. Die so beschickte Platte wurde 24 Stunden bei 36 Grad bebrütet.

Testmethode und Beurteilung der Ergebnisse.

Bei der Durchführung der Resistenzbestimmung mit Antibiotica hat sich der sog. Plättchentest als halbquantitative Methode für Routineuntersuchungen in den letzten 10 Jahren durchgesetzt. Dieses von FENNER 1952 entwickelte Verfahren eignet sich besonders für umfangreichere Reihenuntersuchungen. Für die Versuche verwendeten wir selbst präparierte Testplättchen, die jeweils 10 Gamma Neomycin, das Neomycin als Sulfat wurde von der Firma BYK-GÜLDEN-Konstanz zur Verfügung gestellt, enthielten.

Präparation der Testplättchen:

- 1) Trockensterilisation von Testplättchen mit ϕ 10 mm
(bezogen von der Fa. Schüll und Schleicher, Dassel.
- 2) Ein Plättchen nimmt 0,025 ml Wasser auf.
- 2) 0,4 g Neomycinsulfat (400.000 Gamma) werden in 10 ml sterilem Aqua dest. gelöst (Verdünnung I). Hiervon 0,1 ml auf 9,9 ml steril Aqua dest. ergibt 400 Neomycinsulfat pro ml.
(Verdünnung II).
- 3) 40 Testplättchen nehmen 1 ml dieser Verdünnung (II) auf, folglich enthält jedes Testplättchen 10 γ Substanz.
- 4) Die präparierten Plättchen werden in sterilen Petrischalen im Brutschrank getrocknet und bleiben bei Kühlschranktempe-

raturen in festverschlossenen Röhrchen mit Kieselgur und Feuchtigkeitsindikator über 6 - 8 Wochen bei voller Wirksamkeit verwendungsfähig.

Testplättchen mit stärkeren Neomycin-Konzentrationen wurden in entsprechender Weise hergestellt.

Neben dem Neomycin testeten wir im gleichen Versuchsgang weitere gebräuchliche Antibiotica mit fabrikfertigen Testplättchen gleichen Durchmessers. Eingesetzt hierfür wurden die Testplättchen der Firma Bayer, da diese nach den umfangreichen Untersuchungen von NAUMANN hinsichtlich der angegebenen Wirkstoffkonzentrationen absolut verlässlich sind und Antibiotica-Konzentrationen enthalten, die auch einem in vivo noch erreichbaren Titer entsprechen.

1) Penicillin	= 0,5 E/Pl.
2) Streptomycin	= 10 μ g /Pl.
3) Tetracyclin	= 10 μ g /Pl.
4) Chloramphenicol	= 10 μ g /Pl.
5) Kanamycin	= 10 μ g /Pl.

Als Vergleichsstamm für die Untersuchungen verwendeten wir den Laboratoriumsstamm SG 511.

Die Resistenzbestimmung wurde auf den Blutplatten durchgeführt. Hierzu wurde ein Tropfen (0,02 ml) einer Staphylokokken-Aufschwemmung mit etwa 180 Mill. Keimen/ml Aqua dest. auf der Nährbodenplatte gleichmäßig ausgespachtelt und danach mit den einzelnen Testplättchen belegt.

Das Bakterienmaterial für die Aufschwemmung wurde jeweils einer 24 Stunden alten Subkultur entnommen.

Auf eine sog. Vordiffusion der Antibiotica aus dem Testplättchen in den Nährboden bei unterdrücktem Bakterienwachstum durch Aufbewahrung der beimpften Testplatten im Kühlschrank bei + 4 Grad bis zu 4 Stunden wurde verzichtet.

Es galt, unter den für die Staphylokokken günstigsten Bedingungen, die maximale Wirksamkeit besonders des Oberflächenantibioticum Neomycin im Test zu ermitteln.

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Antibiotica erfolgte anhand der Ausdehnung der auf Platten sich abzeichnenden Hemmhöfe in

1)"gut empfindlich"	=	Hemmhofdurchmesser	mehr als 20 mm	
2)"empfindlich"	=	"	"	17 - 20 mm
3)"nicht empfindlich"	=	"	"	unter 17 mm

b Ergebnisse der Plättchenresistenzteste bei den einzelnen

Staphylokokken-Stämmen

Der Durchmesser der Hemmhöfe in mm abgesteckt mit dem Stechzirkel, ist aus den angegebenen Zahlen ersichtlich. Die in Klammer gesetzten Diameterwerte fallen unter die Rubrik "resistent".

Lfd. Nr.	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cyclin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
1.	(15)	21	(0)	17	23	25
2.	19	(15)	22	19	(15)	21
3.	17	(15)	22	19	18	21
4.	21	18	23	20	21	25
5.	19	21	23	18	24	25
6.	19	(14)	23	18	17	21
7.	(0)	(0)	(0)	20	21	27
8.	20	(15)	22	19	18	21
9.	(0)	(15)	21	18	(15)	21
10.	19	(14)	22	18	(15)	18
11.	21	17	23	20	17	19
12.	22	22	25	22	23	22
13.	(0)	(0)	(0)	20	22	23
14.	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
15.	21	23	26	22	24	24
16.	22	(15)	21	18	(15)	19
17.	22	(15)	22	18	(15)	20
18.	20	(14)	21	20	17	18
19.	21	17	21	23	19	19
20.	(0)	(0)	(0)	(0)	18	19
21.	(0)	(0)	(11)	(0)	18	19
22.	17	24	18	20	20	24
23.	(0)	(15)	21	20	19	18
24.	18	(15)	24	(16)	18	18

Lfd. Nr.:	Penicil- lin:	Strepto- mycin:	Tetra- cyclin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
25.	24	29	26	23	29	27
26.	22	18	22	21	22	22
27.	(0)	(15)	21	21	18	19
28.	(15)	22	17	22	22	22
29.	24	20	24	22	19	22
30.	(0)	17	24	22	19	21
31.	(0)	(0)	(15)	(0)	29	25
32.	(0)	(0)	22	27	27	28
33.	(0)	17	24	17	18	20
34.	22	18	24	21	(15)	22
35.	(11)	(0)	(11)	25	25	29
36.	(0)	17	24	21	19	20
37.	19	24	27	23	24	26
38.	(14)	23	27	24	25	27
39.	(0)	(0)	(0)	24	22	24
40.	21	17	26	22	17	20
41.	23	17	25	22	19	20
42.	23	(14)	26	22	18	20
43.	23	17	24	20	18	20
44.	(0)	(15)	21	22	(15)	20
45.	(0)	(0)	25	20	20	20
46.	21	21	22	22	26	27
47.	(0)	(0)	(0)	(0)	24	27
48.	(0)	22	27	22	25	27
49.	23	21	25	22	24	25

Lfd. Nr.:	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cydin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
50.	17	18	25	20	19	21
51.	18	20	20	20	18	21
52.	20	17	18	19	19	20
53.	22	23	(0)	23	27	23
54.	(0)	18	20	19	19	20
55.	12	17	20	21	18	20
56.	(0)	17	(0)	21	17	21
57.	17	21	19	22	(12)	23
58.	(0)	(0)	(0)	(0)	18	21
59.	18	20	(0)	21	23	25
60.	21	22	23	23	24	25
61.	20	19	23	23	22	25
62.	20	17	(14)	17	17	20
63.	18	17	17	18	18	20
64.	17	17	18	18	18	19
65.	35	25	26	25	26	26
66.	(14)	23	18	29	22	24
67.	24	20	24	24	23	25
68.	23	21	22	22	22	23
69.	(0)	19	20	20	19	20
70.	23	(14)	22	22	(15)	20
71.	(0)	22	23	(11)	23	25
72.	(0)	(15)	20	20	(14)	19
73.	(0)	17	19	19	(15)	18
74.	24	17	19	21	18	19

Lfd. Nr.:	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cydin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
75.	(15)	24	(14)	27	(13)	26
76.	(0)	(0)	(11)	21	21	21
77.	(0)	(0)	(0)	(0)	(13)	30
78.	(0)	21	23	23	23	25
79.	23	20	(0)	24	22	26
80.	(0)	(14)	18	18	18	20
81.	(0)	(0)	21	21	17	19
82.	(0)	(13)	21	19	17	18
83.	(0)	15	17	19	(15)	18
84.	(15)	18	17	(13)	19	21
85.	(11)	18	(0)	18	18	21
86.	17	(14)	(15)	(15)	(15)	18
87.	(14)	(15)	17	20	18	18
88.	(0)	(0)	(0)	18	18	18
89.	21	18	(15)	18	17	20
90.	(13)	21	19	18	21	23
91.	(0)	(0)	(0)	18	(15)	18
92.	28	25	20	26	29	20
93.	20	23	23	18	24	23
94.	(13)	20	19	20	21	23
95.	(0)	(0)	17	19	17	20
96.	(0)	(0)	(0)	(0)	21	22
97.	(0)	(0)	(0)	20	20	23
98.	18	(14)	18	18	18	19
99.	(0)	(0)	(0)	(0)	21	22

<u>Lfd.</u> <u>Nr.:</u>	<u>Peni-</u> <u>cillin:</u>	<u>Strepto-</u> <u>mycin:</u>	<u>Tetra-</u> <u>cylin:</u>	<u>Chloram-</u> <u>phenicol:</u>	<u>Kana-</u> <u>mycin:</u>	<u>Neo-</u> <u>mycin:</u>
100.	(0)	(0)	(0)	20	25	25
101.	18	18	(15)	(15)	(0)	18
102.	25	18	22	20	(0)	(0)
103.	(0)	(14)	18	(14)	17	(0)
104.	(0)	(0)	18	20	(0)	13
105.	(0)	21	(15)	(15)	21	23
106.	(0)	(0)	17	(14)	(12)	18
107.	19	(14)	18	19	(15)	18
108.	(0)	(0)	20	(15)	(0)	22
109.	18	(0)	(15)	17	(0)	18
110.	19	(14)	(15)	17	(14)	18
111.	(13)	(0)	18	14	19	21
112.	22	(15)	(15)	(0)	(15)	19
113.	(0)	21	23	19	26	(16)
114.	(16)	18	18	22	22	23
115.	19	(16)	(15)	(15)	(15)	18
116.	21	21	20	(0)	(0)	23
117.	(13)	19	(0)	19	24	22
118.	(0)	(0)	(0)	24	26	22
119.	20	(15)	22	(0)	19	19
120.	20	20	25	21	19	19
121.	21	17	22	19	20	20
122.	18	17	22	19	18	19
123.	22	18	21	19	19	20
124.	(0)	(0)	20	20	(15)	18

Lfd. Nr.:	Penicil- lin:	Strepto- mycin:	Tetra- cydin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
125.	20	17	20	20	18	20
126.	(0)	(0)	21	17	19	18
127.	(0)	(0)	(0)	(0)	25	22
128.	(0)	17	19	20	(15)	18
129.	(0)	(16)	22	17	18	18
130.	(0)	(0)	(0)	(0)	25	24
131.	(0)	17	22	19	18	18
132.	19	18	22	19	17	19
133.	20	20	21	21	21	22
134.	24	21	22	22	23	22
135.	(0)	26	27	21	28	26
136.	(0)	17	26	22	21	22
137.	21	22	(11)	25	26	28
138.	(0)	(0)	(0)	(0)	23	26
139.	20	(15)	22	17	17	20
140.	19	(15)	21	20	20	22
141.	17	(14)	23	19	19	21
142.	(15)	(0)	(0)	19	17	20
143.	(0)	(0)	(0)	(0)	23	27
144.	18	17	22	18	18	22
145.	20	(15)	27	20	18	19
146.	(0)	(0)	21	18	18	20
147.	18	(15)	23	20	20	20
148.	20	20	(0)	21	23	25
149.	(15)	24	24	24	28	29

Lfd. Nr.:	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cyclin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
150.	20	(15)	22	18	18	20
151.	(0)	(0)	(0)	(0)	21	21
152.	(0)	(0)	(0)	(0)	20	22
153.	20	(15)	23	20	18	21
154.	(0)	(0)	23	20	17	20
155.	(15)	18	30	25	24	27
156.	21	17	27	20	17	23
157.	(0)	21	30	24	24	27
158.	(0)	(0)	(0)	(0)	21	23
159.	(0)	(15)	22	22	20	23
160.	(0)	17	22	20	18	21
161.	22	19	25	22	21	23
162.	(15)	(0)	26	25	26	26
163.	(0)	19	24	23	21	22
164.	(0)	18	22	20	20	23
165.	21	17	26	22	19	24
166.	19	19	24	20	21	22
167.	(0)	17	24	22	18	21
168.	(16)	22	(0)	22	25	23
169.	19	25	25	26	20	29
170.	(0)	(13)	24	21	20	22
171.	(0)	(26)	25	18	27	28
172.	18	18	29	23	23	24
173.	19	(14)	23	18	20	23
174.	(0)	23	(0)	18	20	28

Lfd. Nr.:	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cydin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
175.	(0)	(0)	24	20	20	23
176.	(0)	(0)	25	18	27	28
177.	21	22	24	21	25	27
178.	21	17	24	20	20	24
179.	(0)	17	23	21	17	23
180.	(0)	17	23	19	20	23
181.	(0)	17	23	20	19	23
182.	(0)	23	24	19	27	29
183.	(0)	(13)	23	19	19	23
184.	(0)	18	(0)	20	20	26
185.	20	(14)	21	21	18	21
186.	17	17	21	21	19	21
187.	18	(15)	23	20	20	21
188.	19	17	21	19	18	21
189.	19	(14)	23	22	18	20
190.	21	22	23	24	26	26
191.	18	19	21	19	20	20
192.	(0)	(12)	22	25	23	24
193.	(0)	(0)	22	18	(0)	25
194.	18	17	19	19	17	19
195.	(0)	17	20	20	19	22
196.	(15)	18	18	18	18	25
197.	(0)	(12)	18	26	(11)	25
198.	(0)	17	(16)	18	18	20

Lfd. Nr.:	Peni- cillin:	Strepto- mycin:	Tetra- cyclin:	Chloram- phenicol:	Kana- mycin:	Neo- mycin:
199.	(0)	17	18	19	19	20
200.	(15)	18	17	19	19	23
SG 511 21 (Vergleichs- stamm)		21	19	20	21	22

Die Aufgliederung der gewonnenen Ergebnisse des Testkontingents nach den Spektren der einzelnen Antibiotica ergibt nachfolgende Zusammenstellung:

1.) Gegen Neomycin waren:

gut empfindlich	125 Stämme =	62,5%
empfindlich	70 Stämme =	35,0%
nicht empfindlich	5 Stämme =	2,5%

2.) Gegen Penicillin waren:

gut empfindlich	39 Stämme =	19,5%
empfindlich	54 Stämme =	27,0%
nicht empfindlich	107 Stämme =	53,5%

3.) Gegen Streptomycin waren:

gut empfindlich	30 Stämme =	15,0%
empfindlich	84 Stämme =	42,0%
nicht empfindlich	86 Stämme =	43,0%

Plättchen-Teste:

(Abb.: 1 A-C)



A



B



C

- Abb.: A Stamm 92 gegenüber allen getesteten Antibiotica
"gut empfindlich".
- B Stamm 31 gegenüber Neomycin u. Kanamycin "gut empfind-
lich" "resistent" gegenüber den übrigen
Antibiotica.
- C Stamm 103 gegenüber Tetracyclin u. Kanamycin "empfindlich
"resistent" gegenüber den übrigen Antibiotica.
- Erläuterung: P = Penicillin, S = Streptomycin, T = Tetra-
cyclin, L = Chloramphenicol, R = Kanamycin.
Das zentrale Plättchen ohne Zeichen = Neomycin.

4.) Gegen Tetracyclin waren:

gut empfindlich	111 Stämme	=	55,5%
empfindlich	36 Stämme	=	18,0%
nicht empfindlich	53 Stämme	=	26,5%

5.) Gegen Chloramphenicol waren:

gut empfindlich	80 Stämme	=	40,0%
empfindlich	93 Stämme	=	46,5%
nicht empfindlich	27 Stämme	=	13,5%

6.) Gegen Kanamycin waren:

gut empfindlich	67 Stämme	=	33,5%
empfindlich	99 Stämme	=	49,5%
nicht empfindlich	34 Stämme	=	17,0%

Weiterhin ergaben sich aus der Zusammenstellung der ermittelten Werte, daß von den 200 geprüften Stämmen gegenüber den üblich angewendeten Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Kanamycin nur 56 Staphylokokkenstämme = 28% auf alle Antibiotica ansprachen. Hingegen waren 144 Stämme = 72% gegenüber einem oder mehreren Antibiotica resistent. Die Aufschlüsselung der 144 Stämme hinsichtlich ihrer Resistenzlage zeigte folgendes Bild:

Tabelle I :

Gegenüber 1 Antibioticum waren resistent:	58 Stämme	=	29,0%
Gegenüber 2 Antibiotica waren resistent:	41 Stämme	=	20,5%
Gegenüber 3 Antibiotica waren resistent:	23 Stämme	=	11,5%

Gegenüber 4 Antibiotica waren resistent:	20 Stämme = 10,0%
Gegenüber 5 Antibiotica waren resistent:	2 Stämme = 1,0%
	144 Stämme = 72,0%

Diese Zusammenstellung erschien von Wichtigkeit, um die Gesamtsituation der Resistenzentwicklung der Staphylokokken genauer zu erfassen. In der Literatur finden sich im Allgemeinen nur Angaben über die Resistenzquote der einzelnen Antibiotica.

c Zur Frage der Kreuzresistenz von Neomycin-Streptomycin-Kanamycin.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß die Resistenzlage der 5 Neomycin unempfindlichen Stämme ein sehr unterschiedliches Bild ergab. Nur einer dieser Stämme (Stamm 14) ist auch gegenüber allen getesteten Antibiotica unempfindlich. Stamm 102 weist eine Resistenz gegenüber Kanamycin und Stamm 113 gegenüber Penicillin auf. Stamm 103 ist resistent gegen Penicillin, Streptomycin und Chloramphenicol und Stamm 104 gegen Penicillin, Streptomycin und Kanamycin (siehe hierzu Tabl. II)

<u>Tabelle II :</u>	<u>Pc.</u>	<u>Str.</u>	<u>Tetr.</u>	<u>Chlor.</u>	<u>Kana.</u>	<u>Neomyc.</u>
Stamm 14	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Stamm 102	+	+	+	+	Ø	Ø
Stamm 103	Ø	Ø	+	Ø	+	Ø
Stamm 104	Ø	Ø	+	+	Ø	Ø
Stamm 113	Ø	+	+	+	+	Ø

Auf eine eindeutige Kreuzresistenz des Neomycins mit anderen Antibiotica kann auf Grund des vorliegenden Materials nicht geschlossen werden.

Auffällig ist jedoch, daß bei Stamm 14 u. 104 gleichzeitig eine Streptomycin- und Kanamycin-Resistenz, bei Stamm 102 eine Kanamycin-Resistenz und bei Stamm 103 eine Streptomycin-Resistenz besteht. SORIN u. SAPOVALOVA nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß zwischen Streptomycin, Kanamycin und Neomycin eine partielle Kreuzresistenz möglich ist. Zu einer gleichen Auffassung neigen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse auch SIDI und Mitarbeiter sowie PIRILÄ u. ROUHUMKOWSKI.

Der Anteil einer solchen Kreuzresistenz kann aber anhand des vorliegenden Materials nur sehr gering eingeschätzt werden, wenn man berücksichtigt, daß diesen 4 neomycinresistenten Stämmen (2%), die gleichzeitig eine Resistenz gegenüber Streptomycin und Kanamycin bzw. eine dieser beiden Substanzen aufweisen 94 Staphylokokkenstämme (47 %) gegenüberzustellen sind, die nicht durch Neomycin gehemmt werden, wohl aber eine Resistenz bei Streptomycin bzw. Kanamycin aufweisen.

Im einzelnen ergab sich:

Streptomycin + Kanamycin resistent waren	26 Stämme	= 13%
nur Streptomycin resistent waren	60 Stämme	= 30%
nur Kanamycin resistent waren	8 Stämme	= 4%

d Plättchen-Test mit ansteigender Neomycin-Konzentration.

Ausgehend von der Tatsache, daß mit dem Plättchentest als halb-quantitativer Methode, bei sorgfältiger Einhaltung der Versuchsbedingungen, die Beurteilung einer abgestuften Empfindlichkeit des jeweiligen Erregerstammes möglich ist, prüfen wir zusätzlich 25 Staphylokokken-Stämme nach dem gleichen Verfahren mit Plättchen, die 10 γ , 25 γ und 50 γ Neomycin enthielten.

Dieses Testkontingent war aus 10 Stämmen der "gut empfindlichen" Gruppe, 10 Stämme der "empfindlichen" Gruppe und den 5 "resistenten" Stämmen zusammengestellt.

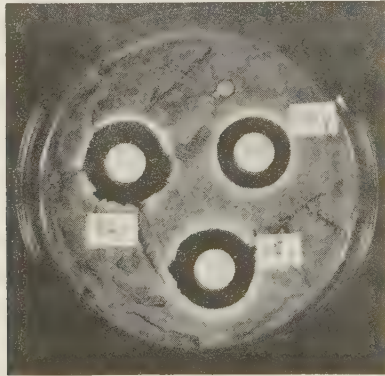
Als wesentliches Ergebnis dieser Versuchsreihe war festzustellen, daß mit der Steigerung der Wirkstoffkonzentration in den Plättchen auch eine entsprechende Erweiterung der Hemmhöfe zu beobachten ist. Bei sämtlichen Stämmen der "empfindlichen" Gruppe konnten mit einer Konzentration von 50 γ Hemmhofdiameter über 20 mm erreicht werden. 2 Stämme der "resistenten" Gruppe erbrachten bei dieser Konzentration 18 u. 19 mm große Höfe, während die 3 restlichen Stämme dieser Gruppe volles Wachstum bis zum Plättchenrand aufwiesen. (Siehe hierzu Abb. 2 u. 3.)

Im anschließend durchgeführten Röhrchentest ergab sich bei diesen 3 Stämmen bis zu einer Konzentration von 1 000 γ Neomycin pro ml Nährbouillon nach 24 Stunden noch unbeeinflusstes (++++) Bakterienwachstum.

Abb. 2:



Abb. 3:



Gut empfindlicher Staphylokokkenstamm ausgeimpft auf 10% Hammarblut-Nähragar.
Testplättchen mit unterschiedlichen Neomycin-Konzentrationen.
Die Vergrößerung der Hemmhöfe entsprechend der verstärkten Neomycin-Konzentrationen ist deutlich ablesbar.

e Röhrrchenverdünnungsteste

Ergänzend zu den mit dem Plättchentest durchgeführten Resistenz-Bestimmungen wurden zur Feststellung exakter Hemmwerte 50 der 200 Staphylokokkenstämme auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin im Röhrrchenverdünnungstest untersucht. 40 Stämme dieses Versuchskontingents wurden entsprechend der Ergebnisse des Plättchentests der Gruppe "gut empfindlicher" Stämme (I) entnommen, 9 Stämme der Gruppe "empfindlicher" (II) und vergleichsweise einer der "resistenten" Stämme (III) sowie der Laborstamm SG 511 (IV). (Siehe hierzu Tbl. III)

Versuchsanordnung:

Als Nährmedium wurde Standard II Nähr-Bouillon (Fa. Merck) 20 g auf 1000 ml Aqua dest. verwendet, dem Neomycin-Sulfat in fallender Dosierung, beginnend mit 100 Gamma pro ml, zugegeben wurde. Die Beimpfung der Röhrrchen der Verdünnungsreihen erfolgte mit 1 Tropfen (0,02 ml) einer frisch hergestellten Staphylokokken-Aufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung, die 180 Mill. Keime pro ml enthielt. Das Bakterienmaterial entstammte jeweils einer 24 Stunden alten Kulturplatte mit 10%igem Hammelblut. Die Bebrütung der beimpften Röhrrchen bei 37°C erfolgte 24 Stunden. Danach wurde nach Aufschütteln der einzelnen Röhrrchen mit der Öse Material für Ausstriche auf die Nährbodenplatte entnommen. Diese wurde ebenfalls 24 Stunden bebrütet und das Testergebnis danach von der Platte abgelesen.

Die Testergebnisse der Testreihe sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle III: Neomycinkonzentration pro ml:

							Zahl der	
100 γ	50 γ	25 γ	12,5 γ	6,25 γ	3,12 γ	1,5 γ	Staph.-St.	
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+++	6	I
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+++	++++	7	
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+	++++	++++	11	
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	++	++++	++++	14	
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	+++	+++	++++	++++	2	
$\emptyset$	$\emptyset$	+++	+++	++++	++++	++++	9	II
++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	1	III
$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	++	+++	++++	SG 511	IV

Mit diesen Befunden ist somit eine recht gute Übereinstimmung der Testergebnisse des Röhrchenverdünnungstestes als quantitative Methode mit denen des Plättchentestes als halbquantitativer Nachweis hinsichtlich der einzelnen Empfindlichkeitsgruppen (I-III) nachzuweisen. Zu erwähnen ist jedoch, daß bei der Gegenüberstellung solcher Ergebnisse eine exakt-quantitative Zuordnung von Hemmhofgrösse auf der Platte und Hemmkonzentration im flüssigen Nährmedium nicht ohne weiteres möglich ist (NAUMANN).

f Baktericidie-Test

Zur Ermittlung des zeitlichen Ablaufs der baktericiden Neomycinwirkung wurden 5 Staphylokokkenstämme nach den von der "Deutsche

Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie" herausgegebenen Richtlinien zur Prüfung chemischer Desinfektionsmittel im Suspensionsversuch getestet, bei denen eine keimtötende Wirkung unter optimalen Bedingungen nachzuweisen ist.

In Abänderung der vorgeschriebenen Versuchsabänderung mußte auf die Zugabe des Neutralisationsmittels für Neomycin, der Ölsäure verzichtet werden, da dieses sich im Blut-Nähragargemisch auf das die inkubierten Keime ausgeimpft werden, nicht löst. Es wird aber unterstellt, daß die durch das Ausimpfen der Keime übertragene geringe Neomycinmenge durch die Aufnahme der Suspensionslösung in das Nährsubstrat einer Neutralisation des Antibioticums annähernd gleichzusetzen ist. Für diese Annahme sprechen auch die später beschriebenen Ergebnisse des Diffusionstests. Von den Stämmen mit denen diese Versuchsreihe ebenso wie der bereits erwähnte Diffusionstest durchgeführt wurde, waren 3 Stämme (A, B u. C) der Gruppe der "gut empfindlichen" (Plattentest), 1 Stamm (D) der Gruppe der "empfindlichen" und 1 weiterer Stamm (E) der "resistenten" Gruppe entnommen.

Versuchsanordnung:

Röhrchen mit 2 ml einer Neomycin-Verdünnung von 100 Gamma/ml, 50 Gamma/ml, 20 Gamma/ml und 10 Gamma/ml in physiologischer NaCl-Lösung wurden mit einer Öse Material aus einer Staphylokokkenaufschwemmung (Keimdichte etwa 180 Mill./ml) beschickt und diese in bestimmten Zeitabschnitten auf 10%ige Blutagar-Platten ausgeimpft. Nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°C konnte das Bakterienwachstum von der Platte abgelesen werden. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind aus der nachfolgenden Tabelle (IV) ersichtlich.

Tabelle IV :

Einwirk.-

Zeit: Neomycin Konzentration pro ml:

	10 γ	25 γ	50 γ	100 γ	
2 Std.	+++	++	Ø	Ø	Stamm A
4 Std.	+++	+	Ø	Ø	
6 Std.	+	Ø	Ø	Ø	
8 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	
2 Std.	+++	+++	++	+	Stamm B
4 Std.	++	++	+	Ø	
6 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	
8 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	
2 Std.	++++	+++	++	Ø	Stamm C
4 Std.	+++	+	Ø	Ø	
6 Std.	++	Ø	Ø	Ø	
8 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	
2 Std.	++++	++++	+++	+	Stamm D
4 Std.	++++	+++	+	Ø	
6 Std.	+++	++	Ø	Ø	
8 Std.	+	Ø	Ø	Ø	
2 Std.	++++	++++	++++	++++	Stamm E
4 Std.	++++	++++	++++	++++	
6 Std.	++++	++++	++++	++++	
8 Std.	++++	++++	++++	++++	
12 Std.	++++	++++	++++	++++	

Aus der Zusammenstellung ist ersichtlich, daß der Eintritt des baktericiden Effektes des Neomycins in zeitlicher Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration steht. Mit 10 γ Neomycin pro ml wird ein voller Effekt bei den "empfindlichen" Stämmen (A-D) schon bei 8 stündiger Einwirkungszeit erreicht, mit 50 γ pro ml

bereits nach 4 Std. Bei einer Konzentration von 100 γ /ml findet sich nur noch bei 2 Stämmen angedeutetes Bakterienwachstum, während der resistente Stamm E bei 100 γ /ml Neomycin noch uneingeschränktes Wachstum zeigt.

g Diffusionstest:

Bei der Prüfung des Neomycins auf seine antibakterielle Wirksamkeit war es angezeigt, sich auch einen Überblick über die Diffusionsfähigkeit dieser Substanz in dem gallertartigen Milieu des Nähragars zu verschaffen. Aussagen hierüber sind neben der Bedeutung für Testverfahren bei der klinischen Beurteilung von Wirkstoffen hinsichtlich ihrer möglichen Tiefenwirkung wertvoll. Für derartige Versuche ist das Lochtestverfahren besonders geeignet.

Versuchsanordnung:

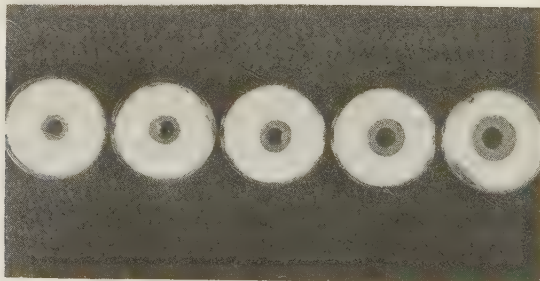
Es wurden entsprechend dicke Nährbodenplatten gegossen und mit einem zentralen Stanzloch (12 mm ϕ) versehen, das 1 ml der jeweiligen Neomycin-Verdünnung aufnimmt. Die zuvor durch Auspachteln beimpften Platten wurden nach 4 stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank bei + 4° - während dieser Zeit diffundiert die Neomycin-Lösung bei gehemmten Bakterienwachstum in den umgebenden Nähragar - 12 Stunden bei 37° bebrütet. Es wurden die gleichen Stämme (A-E) wie bei dem voraus beschriebenen Bakteriocidie-Test verwendet. Der Durchmesser der sich ergebenden Hemmhöfe, angegeben in mm, dient als Maßstab für das Diffusionsvermögen.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in der nachfolgenden
Tabelle V zusammengestellt:

Tabelle V:

Neomycin- Konzentration:	10 μ /ml	25 μ /ml	50 μ /ml	100 μ /ml	1000 μ /ml
Stamm A	24,5	27,0	28,5	33,0	40,5
Stamm B	25,0	26,5	28,0	32,5	39,0
Stamm C	23,5	26,0	27,5	31,5	38,5
Stamm D	20,0	22,0	24,0	26,5	31,5
Stamm E	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$

Abb. 4



Diffusionstest - Stamm A - Ergebnis Tbl. V

Anhand der in der Tabelle zusammengestellten Ergebnisse läßt sich die gute Diffusionsfähigkeit des Neomycins erkennen. Entsprechend der gesteigerten Neomycin-Konzentrationen, ist auch eine deutliche Erweiterung der jeweiligen Hemmhöfe zu erkennen. Eine klare Abstufung ergibt sich auch zwischen den Ergebnissen der Stämme A, B, C aus den Gruppen der "gut empfindlichen" Stämme gegenüber Stamm D aus der Gruppe der "empfindlichen" Stämme. Der "resistente" Stamm E diente als Vergleichstest

VI Besprechung der experimentellen Untersuchungsergebnisse.

200 Staphylokokkenstämme, isoliert von Pyodermien oder superinfizierten Dermatosen aus dem Krankengut der Giessener Universitäts-Hautklinik wurde auf ihre Empfindlichkeit gegenüber dem Oberflächenantibioticum Neomycin mit dem Plättchentest geprüft.

Die Neomycin-Konzentration der selbst hergestellten Testplättchen entsprach mit 10 der gleichen Wirkstoffmenge der fabrikfertigen Discs mit Streptomycin, Kanamycin, Chloramphenicol und Tetracyclin sowie Penicillin (0,5 IE/Pl.), die zur Erfassung des antibiotischen Spektrums der Keime mitgetestet wurden.

Die Ergebnisse dieser Testreihe zeigten, daß unter den angegebenen Bedingungen nur 2,5% der Staphylokokken-Stämme gegenüber Neomycin nicht ansprachen, während die Prozentsätze der unempfindlichen Stämme bei den übrigen Antibiotica erheblich höher lagen. Der besseren Übersicht halber würden die Befunde hier nochmals tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle VI

	<u>resistent</u>	<u>gut empfindlich</u>
Neomycin	1,5%	62,5% d.Stämme
Penicillin	53,5%	19,5%
Streptomycin	43,0%	15,5%
Kanamycin	16,0%	34,0%
Chloramphenicol	13,5%	40,0%
Tetracyclin	26,5%	55,0%

Die gute Wirksamkeit des Neomycins wird weiterhin durch die Tatsache unterstrichen, daß sich 72% der getesteten Stämme gegenüber einem oder mehreren der angeführten Antibiotica als resistent erwiesen.

Es besteht somit im wesentlichen eine gute Übereinstimmung mit den Mitteilungen vor allem auch der ausländischen Autoren, die in den Jahren 1950-1960 über entsprechende Untersuchungen mit Neomycin bei isolierten Staphylokokken-Stämmen berichtet haben. Die angegebenen Resistenzquoten lagen weit unter 10%. Lediglich QUIE und Mitarbeiter (USA) berichteten 1960 anhand eines großen Materials über 20,8% resistenter Staphylokokkenstämme.

Gleichzeitig ergab sich anhand des vorliegenden Materials, daß die 5 ermittelten neomycinresistenten Stämme ein recht unterschiedliches Antibiotogramm gegenüber den mitgetesteten Antibiotica aufzeigten. Eine Kreuzresistenz des Neomycins mit Streptomycin und Kanamycin war nicht signifikant, obwohl einige ausländische Autoren zumindest eine partielle Kreuzresistenz zwischen diesen 3 Antibiotica annehmen (SORIN u. SAPOVALOWA,

SIDI u. Mitarbeiter sowie PIBILÄ u. ROHUNKOWSKI.

Berücksichtigung muß bei dieser Feststellung allerdings die Tatsache finden, daß sich unsere Aussage hierzu nur auf 5 Staphylokokken-Stämme stützen kann.

Die Befunde des Reihenverdünnungstests mit 50 Staphylokokken-Stämmen entsprachen weitgehend den Ergebnissen der vorausgegangenen Versuchsreihe. Die absolute Hemmkonzentration von 38 Stämmen lag bei 12,5 Gamma/Neomycin pro ml. 2 weitere Stämme zeigten in diesem Konzentrationsbereich nur noch ange-deutetes Wachstum.

Diese 40 Stämme waren auf Grund der Ergebnisse des Plättchen-tests als "gut empfindlich" deklariert worden.

8 Stämme aus der Gruppe der "empfindlichen" Populationen er-brachten bei einer Neomycin-Konzentration von 12,5 Gamma/ml noch deutliches Wachstum. Bei 25 Gamma/ml konnte nur noch ver-einzelte Kolonienbildung festgestellt werden. Ein Stamm aus der Gruppe der "resistenten" Keime zeigte bei 100 Gamma Wirk-stoff noch uneingeschränktes Wachstum.

HEIN hat 1957 bei annähernd vergleichbaren Versuchsbedingungen bei einem Versuchskontingent von 215 Staphylokokken-Stämmen für 99% eine absolute Hemmkonzentration von 1,25 WE/ml Neomycin, das sind annähernd 5 Gamma-Neomycin-Sulfat, nachweisen können. In diesem Konzentrationsbereich wurde bei den von uns durchge-führten Untersuchungen nur noch 26% der Stämme vollständig gehemmt. Diese unterschiedlichen Hemmwerte sind nicht zuletzt im Sinne einer langsamen Abnahme der Neomycinempfindlichkeit

der Keime im Laufe der Jahre zu erklären. Die durchschnittliche Empfindlichkeitsgrenze wird von WALTHER u. HEILMEYER 1965 mit 15 Gamma/ml angegeben, was auch unseren Befunden entspricht.

Auf Grund der von uns ermittelten Ergebnisse im Reihenverdünnungstest läßt sich unter Berücksichtigung der guten Übereinstimmung mit den Befunden des Plättchentests mit großer Wahrscheinlichkeit aussagen, daß unter optimalen Bedingungen für die Keime eine Konzentration von 50 Gamma/ml Neomycin ausreicht, um 98,5% der geprüften Staphylokokken-Stämme innerhalb von 24 Stunden abzutöten.

Damit kann bei unserem Material nur bei 3 Stämmen (1,5%) von einer echten Resistenz der Keime gesprochen werden, da diese bei einer Konzentration von 1000 Gamma/ml Neomycin noch unbeeinflusstes Wachstum zeigten, während 2 weitere Stämme (1%) auf die Erhöhung der Neomycindosis bis 50 Gamma/ml gut ansprachen. In diesen beiden Fällen ist deshalb richtiger von einer abgeschwächten Neomycinempfindlichkeit der Keime zu sprechen.

Unter optimalen Wirkungsverhältnissen für das Neomycin, geprüft im Baktericidie-Test, ergab sich ein voller baktericider Effekt mittels einer Konzentration von 10 Gamma/ml nach 6-8 Stunden bei 4 Stämmen. Durch eine Konzentration von 25 Gamma/ml konnte der gleiche Effekt bereits nach 4 - 6 Stunden und durch 50 Gamma/ml nach 2 - 4 Stunden erzielt werden. Der vergleichsweise mitgetestete resistente Stamm D zeigte nach 8 stündiger Einwirkungszeit von 100 Gamma/ml noch uneingeschränktes Wachstum.

Im Plattendiffusionstest sind gleichlaufende Ergebnisse ermittelt worden. Bei den 4 neomycinempfindlichen Stämmen konnte die gute Diffusionsfähigkeit des Neomycins, die auf seiner leichten Wasserlöslichkeit beruht, durch entsprechend weite Hemmhöfe nachgewiesen werden. Als Kontrolle diente der neomycinresistente Stamm D.

Für die beiden letzten Versuchsreihen (Baktericidie-Test und Diffusions-Test) sind aus der Literatur keine vergleichbaren Angaben bekannt. Diese Untersuchungsmethoden schienen aber im Rahmen dieser Arbeit geeignet, die Eigenschaften des Neomycins über die üblichen Verfahren hinaus näher zu prüfen.

Anhand der vorliegenden experimentellen Ergebnisse muß im Hinblick auf die große Zahl der antibioticaresistenten Staphylokokkenstämme die antibakterielle Aktivität des Neomycins hervorgehoben werden. Damit erscheint diese Substanz in der ihr eigenen Applikationsweise für den breiten therapeutischen Einsatz bei superficialen Staphylokokken-Infektionen besonders geeignet.

Ein wesentlicher Vorteil in der Anwendung von Oberflächen-Antibiotica besteht außerdem darin, daß die Wirkstoffkonzentrationen in der Trägersubstanz ohne jeglichen Nachteil hoch dosiert werden können, sodaß auch weniger empfindliche Keime zu erfassen sind. Einer raschen Resistenzentwicklung wird somit in hohem Maße entgegengewirkt.

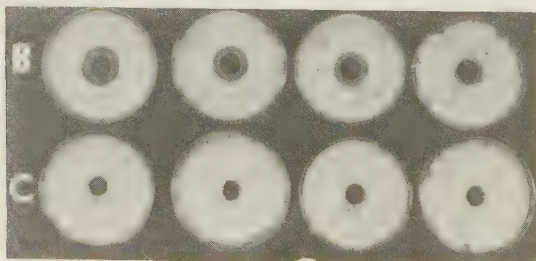
Bei allen uns bekannten fabrikfertigen Externa, die Neomycin enthalten, wird die Neomycinkonzentration pro Gramm bzw.

Milliliter mit 5 mg angegeben. Sie liegt damit erfreulicherweise weit über der durchschnittlichen Hemmkonzentration.

In der Dermatologie ist damit bei staphylogenen Infektionen das Neomycin als Mittel der Wahl anzusehen. Ein sich hieraus ergebender Verzicht auf die lokale Anwendung von gleichzeitig peroral und parenteral applizierbaren Antibiotica ist somit möglich. Die wichtigste Indikation für den Einsatz eines gut wirksamen Oberflächenantibioticums ist in der Tatsache zu sehen, daß durch eine solche Maßnahme Breitbandantibiotica eingespart und bei schweren Allergieninfektionen gezielter und wirkungsvoller eingesetzt werden können.

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, daß das Neomycin als Antibioticum-Zusatz bei Externa häufig mit Bacitracin, ebenfalls ein Oberflächenantibioticum, kombiniert wird. Gegenüber Staphylokokken erwies sich das Bacitracin in den von uns getesteten Konzentrationen bis zu 100 μ /ml Nährbouillon im Röhrchentest bei 10 Staphylokokken-Stämmen als unwirksam. Zur Veranschaulichung des guten Neomycin Effektes und der Unwirksamkeit des Bacitracins haben wir einen Plattendiffusionstest mit einem Staphylokokken-Stamm angelegt. In der nachfolgenden Abbildung ist das Ergebnis deutlich zu erkennen.

Abb.: 5



Reihe B: Neomycin von li. nach re. in Konzentrationen von 10-20-50-100 μ /ml, mit entsprechend sich vergrößernden Hemmhöfen.

Reihe C: Bacitracin in gleichen Konzentrationen, keine Hemmhöfe, das Bakterienwachstum reicht bis zum Rande der Stanzlöcher.

Bei der Kombination beider Substanzen hat HEIN eine additive Wirkung auf die Staphylokokken festgestellt. Wichtig erscheint uns die Kombination von Neomycin und Bacitracin, da bei Pyodermien besonders im Kindesalter Staphylokokken und Streptokokken häufig gleichzeitig nachweisbar sind und das Bacitracin sich durch eine gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken auszeichnet. PAETZOLD konnte für die Impetigo contagiosa in etwa einem Drittel der Fälle Staphylokokken und Streptokokken gleichzeitig nachweisen, bei den restlichen Zweidrittel seines Krankengutes waren Staphylokokken in Reinkultur isoliert worden.

Mittels des Plättchentestes, in der Kombination von Neomycin-Bacitracin, - diese Plättchen werden fabrikfertig geliefert - fand LEGLER (1959-1962) weniger als 1% resistenter Staphylokokken-Stämme, BERGMANN u. LAAKE (1962) 1,5%, BURKHARDT u. MAURER (1962) 2% und GROTHUESMANN (1963) 4% solcher Stämme, während ZANGGER (1960) bei einem Kontingent von 85 Staphylokokken-Stämmen 14 resistente Stämme feststellte.

VII Klinischer Bericht

Wie bereits berichtet findet das Neomycin im dermatologischen Fachbereich in zahlreichen Externa Verwendung. Einmal als Zusatz bei cortisonhaltigen Salben zur Abschirmung bakterieller Infektionen im Sinne einer Präventivmaßnahme, zum anderen als speziell antibakteriell wirksame Salben für die Behandlung von Pyodermien. Auch in der Giessener Hautklinik werden seit Jahren entsprechende Externa unter den verschiedensten therapeutischen Gesichtspunkten mit gutem Erfolg angewendet. Um einen Eindruck über die guten therapeutischen Erfolge mit Neomycin bei den Staphylokokken-Infektionen, die das weitaus größte Kontingent der bakteriellen Hautinfektionen darstellen, zu ermitteln, wurde die nachfolgende Fotodokumentation zweier Fälle zusammengestellt.

Zu erwähnen ist, daß die Fälle dieses Bildberichtes keine ausgewählten Spitzenfälle darstellen, sondern daß der curative Effekt mit gleicher Sicherheit bei allen staphylogenen bedingten und lokal zu behandelnden Pyodermien eintritt, sofern keine echte Neomycinresistenz der Keime vorliegt. Da diese aber nach der klinischen Erfahrung und entsprechend der eingangs mitgeteilten in vitro Testergebnisse sehr gering ist, sollte in allen hierfür geeigneten Fällen mit einer Neomycin-Behandlung begonnen werden. Ein Umsetzen der Therapie auf ein anderes Antibioticum ist erst dann gerechtfertigt, wenn im Resistenztest eine "Nicht-Ansprechbarkeit" der Keime nachgewiesen wird.

B i l d b e r i c h t

=====

Fall I

Kd. L.C. Alter: 1 1/4 J.

Anamnese: 14 Tage vor der Klinikaufnahme, im Anschluß an einen grippalen Infekt, beginnende entzündlich-nässende Hauterscheinungen im Bereich des Mundes, die sich rasch über das Gesicht ausbreiteten. Die Herde sind teilweise von gelblichen Krusten bedeckt und es besteht Juckreiz. Da durch die hausärztliche Behandlung mit verschiedenen unbekannten Salben keine Besserung erzielt werden konnte und sich die Erscheinungen auch im Bereich des übrigen Integumentes auszubreiten begannen, erfolgte Einweisung in die Klinik.

Diagnose: Impetigo contagiosa.

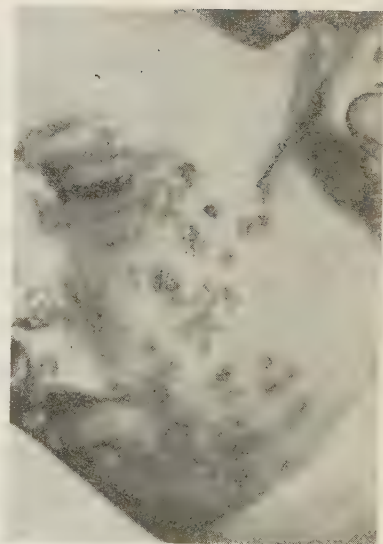
Als Erreger konnten von den Wundflächen nach Abhebung der Krusten hämolysierende Staphylokokken isoliert werden, die im Resistenztest auf Neomycin gut ansprachen. Sie waren gegenüber Penicillin und Chloramphenicol resistent.

Therapie: Nach Ablösung der Krusten mit Kaliumpermanganat-Umschlägen (Verdünnung 1:10 000) erfolgte die lokale Behandlung mit einer handelsüblichen neomycinhaltigen Salbe (5 mg Neomycin/Gramm) 3 Mal täglich.

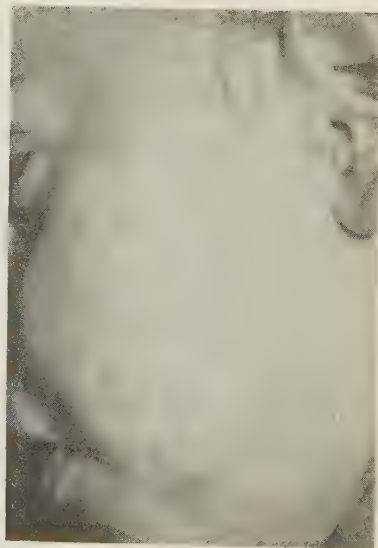
Abb.: A: Befund vor Beginn der Behandlung.

Abb.: B: Befund nach 8 tägiger Behandlung.

Fall I



F



B

Fall II :

Kd. B.O. Alter: 9 Jahre

Anamnese: Es handelt sich bei dem Jungen um ein Ekzema vulgare infantum. Es wurde wegen dieses Hautleidens seit dem 1. Lebensjahr insgesamt 18 Mal, sehr häufig über längere Zeitabschnitte, stationär in der Giessener Klinik behandelt. Wiederholt kam es begünstigt durch den Juckreiz zur bakteriellen Superinfektion im Bereich derekzematosen Hautveränderungen.

Etwas 4 Wochen vor der letzten stationären Aufnahme Beginn eines neuen Ekzemschubes im Bereich des gesamten Integumentes mit starkem Juckreiz. Seit 10 Tagen im Gesicht zusätzliche stärker entzündliche und nässende Herde, die sich langsam ausdehnen und teilweise mit gelblich-braunen Krusten bedeckt sind.

Diagnose: Ekzema vulgare infantum mit Impetiginisation im Gesicht.

Als Erreger konnten von den Gesichtsherden nach Entfernung der Krusten koagulasebildende Staphylokokken isoliert werden, die im Resistenztest gut auf Neomycin ansprachen. Sie waren gegenüber Penicillin, Streptomycin und Chloramphenicol resistent.

Therapie: Nach 1 tägiger Anwendung einer 2%igen Salicyl-Eucerie zur Ablösung der Krustenbildungen, Weiterbehandlung mit einer handelsüblichen neomycinhaltigen Salbe (5 mg Neomycin/Gramm) bei 3 maliger täglicher Medikation.

Abb. A: Befund vor Beginn der Behandlung

Abb. B: Befund nach 6 tägiger Behandlung

Fall II



H



B

VIII Die sensibilisierende Wirkung des Neomycins.

Es wurde eingangs bereits darauf hingewiesen, daß der therapeutische Erfolg eines Antibioticums neben der zunehmenden Resistenzentwicklung der Keime in gleichem Maße durch eine immer häufiger zu beobachtende allergische Reaktionsbereitschaft der Patienten gegenüber diesen Stoffen in Frage gestellt wird, wie es an dem Beispiel zweier in der Klinik beobachteten Fälle berichtet wurde.

An einem von HOFF mitgeteilten Fall soll diese Situation noch einmal verdeutlicht werden:

" Eine bei einem Kranken wegen einer Broncho-Pneumonie gegebene Penicillin-Injektion löste neben einer generalisierten allergischen Dermatitis einen lebensbedrohlichen Schockzustand aus. Zur Beherrschung dieses schweren cutan-vasculären Geschehens mußte Cortison verabreicht werden. Unter dieser Medikation entwickelte sich rasch ein Lungenabsceß, der mit Aureomycin behandelt wurde. Im weiteren Verlauf stellte sich als Folge der Aureomycingaben eine hämorrhagische Colitis ein. Durch Vitamin-B-Präparate nach Absetzen des Antibioticums und durch orale Verabreichung von Colibakterien, konnte auch dieser bedrohliche Zustand abgewendet werden. Jedoch hatte sich zwischenzeitlich ein Verdichtungsherd an der rechten Lunge gebildet, der als eine Pilzinfektion erkannt wurde, die im Gefolge langzeitiger Antibiotica-Behandlungen immer häufiger auftreten. Nach Anwendung eines entsprechenden Antimycoticums konnte auch diese schwere Komplikation beherrscht werden ".

Auch das Neomycin ist infolge seiner möglichen Bereitschaft zu sensibilisieren nicht frei von solchen unerwünschten Nebenwirkungen. Hierüber haben im Laufe der Jahre zahlreiche Autoren berichtet. Im wesentlichen sind es aber nur Beschreibungen

von Einzelfällen. Die ersten Mitteilungen hierüber stammen von KILE, ROCKWELL und SCHWARZ sowie von BAER u. LUDWIG (1952).

Erstmalig beobachtete EPPSTEIN (1956) in kurzer Zeit 10 Kontaktdermatitiden bei Neomycinanwendung, die sich bis 1958 auf 40 Fälle erhöhten.

PIRILÄ u. WALLENISUS registrierten 1957 innerhalb von 20 Monaten bei 28 Patienten, die wegen bakteriell superinfizierten Ekzemen und Brandwunden behandelt worden waren, eine im Epicutantest nachgewiesene Neomycinempfindlichkeit. 1960 veröffentlichten PIRILÄ u. ROHUNKOWSKI 79 gleichartige Fälle. Es wurde aber gleichzeitig mitgeteilt, daß in Finnland während diesen Jahren über 2 Millionen Packungen mit neomycinhaltigen Arzneimitteln verkauft worden sind.

Demgegenüber wurde von deutschen Autoren (KLEINE-NATROP, MARCHIONINI u. RÖCKL) bisher nur über geringfügige oder keine Sensibilisierung durch Neomycin berichtet. DOHN hat 1962 anhand einer umfassenden Untersuchung in der Münchner Hautklinik zur Frage der Häufigkeit der Antibiotica-Kontaktallergien feststellen können, daß von 1089 Patienten, die wegen eines primären oder sekundären Ekzems behandelt wurden, nur 10 Pat. (1%) eine positive Reaktion auf Neomycin im Epicutantest gezeigt haben. Bei kritischer Betrachtung der Mitteilungen über Häufigkeit der Neomycin-Überempfindlichkeit bei Hautpatienten, die aus der Situation heraus bereits eine erhöhte Reaktionsbereitschaft aufweisen, sind die zahlenmäßigen Angaben hierzu zur Zeit noch sehr gering. Mit Sicherheit kann allerdings angenommen werden,

daß mit zunehmender Verwendung des Neomycins auch hier ein Anstieg zu verzeichnen sein wird.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung von SIDI und Mitarbeitern, die auf Grund einiger Beobachtungen die Möglichkeit einer "Überkreuzsensibilisierung" zwischen Neomycin und Streptomycin angedeutet haben. EPPSTEIN u. WENZEL haben sich ebenfalls mit diesem Problem in letzter Zeit befaßt. Endgültiges kann hierüber noch nicht ausgesagt werden.

An der Giessener Klinik konnten seit 1960 nur 5 Fälle mit eindeutig gesicherter Neomycin-Überempfindlichkeit, von denen 2 im Epicutantest nachgewiesen wurden, registriert werden. Eine solche Sensibilisierung ist im Sinne des Kontaktgeschehens zunächst auf den Ort der Einwirkung lokalisiert. Die entzündlichen Hautveränderungen stellen keine schwerwiegende Komplikation im Verlauf einer antibakteriellen Behandlung dar und sind mit lokalen Behandlungsmaßnahmen (z.B. Borwasser-Umschlägen, Cortison-Salben, Zink-Lotio usw.) rasch zu beherrschen. Eine größere Gefahr für den Pat. ergibt sich daraus nicht, da das Neomycin intern praktisch nicht zur Anwendung kommt, und somit bedrohliche allergische Allgemeinzustände, wie sie bei anderen Antibiotica in zunehmendem Maße auftreten, ausscheiden.

IX Schlußfolgerung:

Anlaß zu dieser Arbeit gab die in den letzten Jahren problematischer werdende Situation bei der Behandlung bakterieller Infektionen mit Antibiotica. Dieses Thema, das die weitaus meisten klinischen Bereiche der Medizin berührt, ist unter zwei Gesichtspunkten zu sehen: Einmal ist es die ständig zunehmende Antibioticaresistenz der Erreger und zum anderen sind es die sich häufenden unerwünschten Nebenerscheinungen, die im Verlauf einer Antibiotica-Behandlung den Patienten auf das Schwerste bedrohen können.

Für die einzelnen Fachgebiete ergeben sich hierzu noch spezielle Aspekte, sodaß es wichtig erscheint, aus dermatologischer Sicht hierüber zu berichten. In der Dermatologie sind es vor allem die staphylogenen Infektionen, die wegen ihrer Häufigkeit das therapeutische Interesse beanspruchen. Zum anderen ergibt sich hier auf Grund der Lokalisation des pathologischen Substrates sehr oft die Möglichkeit einer direkten und damit örtlichen Behandlungsweise.

Für eine solche Therapie stehen heute sogenannte Oberflächenantibiotica zur Verfügung. Durch den verstärkten Einsatz dieser Lokaltherapeutica ist es möglich in erheblichem Maße diejenigen Antibiotica, die sowohl extern als auch intern anwendbar sind, einzusparen und damit der Resistenzentwicklung der Keime entgegenzuwirken. Gleichzeitig läßt sich durch ein solches Vorgehen auch die Zahl der Behandlungszwischenfälle, die auf einer Sensibilisierung des Organismus durch diese Substanzen beruhen, verringern.

In der Giessener Hautklinik wird aus diesen Gründen in den letzten Jahren das Oberflächenantibioticum Neomycin in den hierfür geeigneten Fällen weitgehend verwendet. Über seine klinisch gute Wirksamkeit ist wiederholt berichtet worden. Es fehlen aber in der deutschsprachigen, dermatologischen Fachliteratur Angaben über eingehende experimentelle Untersuchungen dieser Substanz. Mitteilungen, vor allem ausländischer Autoren, über Resistenzentwicklungen bei den hier interessierenden Staphylokokken liegen längere Zeit zurück.

Es erschien deshalb erforderlich, das Neomycin in in vitro-Testen auf den gegenwärtigen Stand seiner Staphylokokken-Wirksamkeit bei Keimen, die von Affektionen des dermatologischen Krankengutes isoliert wurden, zu untersuchen.

Die gleichzeitig durchgeführten Resistenzbestimmungen der Staphylokokken-Stämme gegenüber den Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracyclin und Kanamycin mit den sich ergebenden hohen Resistenzquoten, soll die Bedeutung der Befunde bei Neomycin unterstreichen.

Wie die experimentell gewonnenen Ergebnisse zeigten, fand sich bei dem Testkontingent von 200 Staphylokokken-Stämmen nur bei 1,5% der Keime eine echte Neomycinresistenz. Bei 2 weiteren Stämmen (1%) lag eine verminderte Neomycinempfindlichkeit vor, die aber durch die in vivo mögliche hohe Dosierung des Präparates therapeutisch gut zu erfassen ist.

Für die klinische Anwendung entscheidend ist auch die im Experiment nachgewiesene gute Diffusionsfähigkeit des Stoffes und die

Angaben aus der Literatur, daß die Wirksamkeit des Neomycins weder durch Blut noch Serum abgeschwächt wird. Auch die rasche Abtötung der Keime durch das Antibioticum, wie es im Bakteriocidie-Test nachgewiesen wurde (bei 100 μ /ml in etwa 4 Std.) unterstreicht den guten antibakteriellen Effekt dieses Präparates.

Unerwünschte Nebenwirkungen bei der Anwendung von neomycinhaltigen Externa im Sinne einer Neomycin-Sensibilisierung der Haut, konnten bei dem großen Krankengut der Giessener Klinik und der vorwiegenden Anwendung dieses Therapeuticums bei Pyodermien seit 1960 nur in 5 gesicherten Fällen beobachtet werden. Die Behandlung solcher örtlich begrenzter Kontaktekzeme bietet keine Schwierigkeit.

Da das Neomycin intern praktisch nicht zur Anwendung kommt, bedeutet auch die Sensibilisierung des Hautorganes keine schwerwiegende Folge für den Pat. Die geringe Sensibilisierungsrate bei Neomycin wird übereinstimmend auch von den Autoren des deutschsprachigen Schrifttums hervorgehoben.

Abschließend kann deshalb festgestellt werden, daß der Tatsache einer ausgezeichneten antibakteriellen Wirksamkeit des Neomycins bei den mit hohen Resistenzquoten belasteten Staphylokokken nur ein sehr geringfügiges Risiko der lokalen Sensibilisierung gegenübersteht. Eine solche Komplikation erscheint, gemessen an dem Wert dieses Antibioticums, bei der heutigen Problematik der antibakteriellen Therapie sehr gering. Die Anwendung des Neomycins auf breiter Basis bei jeder sich bietenden Möglichkeit der örtlichen Behandlung ist deshalb anzuraten.

X Zusammenfassung

Einleitend wird auf die Probleme der Staphylokokken-Infektionen aus klinischer und epidemiologischer Sicht eingegangen.

Die zunehmende Antibiotica-Resistenz der Staphylokokken sowie die sich häufenden Komplikationen im Verlauf einer Antibiotica-Therapie bieten im dermatologischen Fachbereich die gleichen Schwierigkeiten wie in anderen Disziplinen.

Gute Möglichkeiten zur Verbesserung dieser Situation sind in der Dermatologie durch den Einsatz von Oberflächenantibiotica gegeben, da in vielen Fällen das pathologische Substrat einer lokalen Behandlung zugänglich ist.

Das Oberflächenantibioticum Neomycin, das sich seit einigen Jahren klinisch bereits gut bewährt hat, wird auf seine Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken in vitro geprüft. Aus dem deutschsprachigen dermatologischen Schrifttum sind derartige Untersuchungen bisher nicht bekannt.

200 von Pyodermien isolierte pathogene Staphylokokken-Stämme wurden routinemässig im Plättchentest auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin und einer Reihe weiterer Antibiotica untersucht.

Während die Resistenzquoten der vergleichsweise mitgetesteten Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Kanamycin bereits sehr angestiegen sind, fanden sich nur wenige neomycinresistente Staphylokokken-Stämme.

Zusätzliche Untersuchungen zur Feststellung der Neomycinwirksamkeit erfolgten mit kleineren Testkontingenten im Reihenverdünnungstest, Diffusionstest und Baktericidie-Test. Die geringe Resistenzquote der Staphylokokken bei Neomycin bereits in niedrigen Konzentrationen und der rasch eintretende baktericide Effekt in Verbindung mit der guten Diffusionsfähigkeit der Substanz, zeichnen das Neomycin aus.

In einem Bildbericht wird die klinisch gleichfalls gute Wirksamkeit von Neomycin an einem Fall von Impetigo contagiosa und einem weiteren Fall eines durch Staphylokokken superinfizierten Ekzema vulgare veranschaulicht.

Die Möglichkeit einer nicht auszuschließenden cutanen Sensibilisierung durch Neomycin wird anhand der Literaturangaben diskutiert.

An der Giessener Klinik konnten seit 1960 nur 5 gesicherte Fälle von Kontaktekzemen infolge Neomycin-Anwendung registriert werden.

Wegen der guten Wirksamkeit dieses Oberflächenantibioticums bei Staphylokokken-Infektionen und seiner geringen und nur wenig aggravierenden Nebenwirkungen sollte das Neomycin bei therapeutisch lokal angehbaren Affektionen ausschließlich angewendet werden. Durch solche Maßnahmen könnten die gleichzeitig für eine interne Therapie verfügbaren Antibiotica zu Zwecken der Lokalbehandlung eingespart werden. Damit bietet sich die Möglichkeit, der Resistenzentwicklung der Keime gegenüber diesen wichtigen Antibiotica entgegenzuwirken und gleichzeitig eine Sensibilisierung des Organismus durch diese Substanzen weitgehend zu vermeiden.

XI Literaturverzeichnis:

- AHNEFELD, P.W.:** Antibakterielle Lokalbehandlung mit des-
 infizierenden Externa oder Oberflächen-
 antibiotica.
 Chirurg 29, 496-499 (1958)
- BAER, R.L. u. J.G.** Allergic eczematous sensitization to
J.G. LUDWIG neomycin.
 Ann. Allergy 10, 136-137 (1952)
 Ref. Zbl. Haut-u.Geschl.krkh. 82,
 346 (1953)
- BAUER, A.W., PERRY D.M.** Drug usage and susceptibility of
u. W.M.M. KIRBY staphylococci.
 J. Amer. Med. Ass. 173, 475-480 (1960)
- BERGMANN, H. u. Ch. LAAKE** Klinische und bakteriologische Erfahrungen
 mit Nebacetin bei der operativen Behand-
 lung dermatologischer Erkrankungen.
 Aesthet. Med. 12 Jg. 327-333 (1963)
- BERKOREC, O. u.** Beitrag zum Problem des Staphylokokken-
J. GRANITS-THURNER hospitalismus.
 Derm. Wschr. 141, 522-526 (1960)
- BLAIR, J.E. u. M. CARR** Staphylococci in hospital-acquired in-
 fections. Types encountered in the
 United States.
 J. Amer. Med. Assoc. 166, 1192-1196 (1958)
- BROWN, J.W.** Hygiene and enducation within hospitals
 to prevent staphylococci infections.
 J. Amer. Med. Assoc. 166, 1185-1191 (1958)
- CETIN, E.T.** Phage Typing of Staphylococcus pyogenes
 var. aureus Strains and Their Resistance
 to Antibiotics.
 Antibiotics and Chémotherap. Wash. 12,
 377-386 (1962)
- CLANCY, C.F.** The sensitivity of freshly isolated
 bacteria to neomycin.
 J. Bacter. 61, 715-720 (1951)
- COATES, W.H.** A case of anaphylactic shock following
 the administration of oral penicillin.
 Med. J. Australia 50, 967 (1963)
 Ref. Zbl. Haut-u.Geschl.krkh. 115, (1963/64)
- DELMOTTE, A.** Sensibilité des bactéries cutanées a l'
 érythromycine et a la néomycine.
 Arch. belg. Dermat. 10, 312-318 (1954)

- DIMMLING, Th. u.H.HÜNER Die präoperative Verminderung der Darmflora durch Verwendung einer Kombination von Neomycin u. Bacitracin. *Arzneim.-Forsch.* 8, 5-9 (1958)
- DOHN, W. Kontaktallergien gegen Antibiotica. *Hautarzt* 11, 433-440 (1960)
- Testanalytische Untersuchungen zur Frage der relativen Häufigkeit von Antibiotica-Kontaktallergien. *Arzneim.-Forsch.* 12, 601-606 (1962)
- DUNCAN, G.G., CLANCY, C.S., Neomycin Results of Clinic Use in ten Cases. *Am med. Assoc.* 145, 75-80 (1951)
- WOLGAMONT, J.R. u.B.J. BEIDLMAN
- EPSTEIN, St. Contact Dermatitis from Neomycin due to Dermal-Delayed (Tuberculin-type) Sensitivity *Dermatologica (Basel)* 113, 191-201 (1956)
- Dermal Contact dermatitis from Neomycin *Ann. Allergy* 16, 268-280 (1958)
- EPSTEIN, St.u.F.J.WENZEL Sensitivity to neomycin and bacitracin cross sensitization or coincidanca ? *Acta derm. venerol.(Stockh.)* 43, 1-9 (1963)
- Ref. Zbl. Haut-u.Geschl.krkh. 114, 214(1963)
- ERICSON, H. Acquired bacterial resistance in outpatient clinics and hospital wards. *Proc. 12. internat. Congr. Derm.* 2, 1042-1044 (1962)
- FEGELER, F. Toxische, allergische und biologische Nebenwirkungen der Antibiotica-Therapie. *Proc. 11. internat. Congr. Dermat. Stockholm 1957* 3, 128-132 (1960)
- FENNER, O. Empfindlichkeitsbestimmungen von Bakterien gegen Antibiotica mit Äquivalenten Testplättchen. *Münch. med. Wschr.* 94, 1675-1678 (1952)
- FINLAND, M. u.T.H.HAIGHT Antibiotic Resistance of pathogenic Staphylococci. *Arch. int. Med.* 81, 143-158 (1953)
- FISCHER, H.G. Die Häufigkeit penicillinresistenter Staphylokokken. *Dtsch. med. Wschr. Jg. 84*, 257-258 (1959/I)
- GREGORCZYK, K. Zur chemo- und antibiotischen Therapie bei pyogenen Hautkrankheiten. *Derm. Wschr.* 144, 853-855 (1961)
- GROTHUESMANN, H.G. Zur antibiotischen Lokalbehandlung urologischer Infekte. *Med. Klin.* 58. Jg. 1931-1933 (1963)

- GRÜN, L. Über die additive Wirkung von ultravioletten Strahlen und Triäthylenglykol bei der Luftdesinfektion.
Dtsch. med. Wsch. Jg.81, 1217-1219 (1956/II)
- Alte und neue Probleme der Staphylokokken.
Ergebnisse d. mikrobiol. Immunitätsf. u. exper. Therapie 31, 130-183 (1958)
- HEGEMANN, G., BECK, H.
u. B. WAGNER Hospitalismus in der Sicht des Chirurgen.
Dtsch. med. Wschr. Jg.86, 593-602 (1961)
- HEIN, H. Bakteriologische Untersuchungen mit Neomycin und Nebacetin.
Arzneim.-Forsch. 4, 282-287 (1954)
- Untersuchungen über mehrfach resistente Staphylokokken.
Dtsch. med. Wschr. Jg. 82, 1475-1480 (1957)
- HILDEBRAND, I. Über bakteriostatische u. fungistatische Wirkungen von Farbstoffen und Teeren.
Inauguraldissertation Med. Giessen 1951
- HOFF, F. Über Therapieschäden.
Medizinische 1957, 587-596
- HOWE, C.W. Postoperative Wound Infections Due to Staphylococcus Aureus.
N.Engl.J.Med. 251, 411-417 (1954)
- HURLEY, H.J. A dental depot in penicillin hypersensitivity.
Arch. Derm. 87, 387 (1963) Chicago.
- JOULIA, TASEL u. FRUCHARD Experimentation clinique de la néomycine-Hydrocortisone en dermatologie.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 65, 656-657 (1958)
- KARST, A., H. HEIN. Kritische Untersuchungen zur präoperativen Darmentkeimung unter besonderer Berücksichtigung von Neomycin und Bacitracin.
Brun's Beiträge zur klin. Chirurgie 197, 469-487 (1958)
- KEMKES, B. Plasmakoagulase und Pathogenität der Staphylokokken.
Zbl. Bakt. I Orig. 109, 11-16 (1928)
- Ist die Erzielung pathogener Eigenschaften bei saprophytischen Staphylokokken nach GEISSE möglich.
Z. Hyg. 109, 354-371 (1929)
- KIKUTH, W. Fragen der modernen Hygiene und Desinfektion im Rahmen der Unfallmedizin.
Medizinische 1956, 243-249

- KIKUTH, W. Eine neue Form des Hospitalismus.
Dtsch.med.Wschr. Jg. 81, 1217 (1956)
Der moderne Hospitalismus aus mikrobiolo-
gischer und hygienischer Sicht.
Dtsch.med.Wschr. Jg.85, 1920-1925(1960/II)
- KLEINE-NATROP, H.E. Antibiotica als berufliche Allergene in
der Arzneimittelindustrie.
Berufsdermatosen 4, 269-276 (1956)
Die Eignung der Antibiotica für die
Lokalbehandlung.
Arch.klin.exper.Derm. 206, 690-699 (1957)
- KILE, R.L., ROCKWELL, E.M. Use of Neomycin in Dermatology.
u. J. SCHWARZ J.Amer.Med.Ass. 148, 339-343 (1962)
- KIENITZ, M. u. A. HÖFING Zur Pathogenese der Staphylokokkensepsis
des Kindes.
Münch.med.Wschr. Jg. 103, 2537-2541 (1961)
- KLIGMAN, A.M. u. N. Shehadeh The effect of topical antibacterial agents
on the bacterial flora of the axilla.
Proc. 12. internat Congr.Derm. 2, 1009
(1962)
- KNÖRR, K. A. u. A. WALLNER Zur Aetiologie der Mastitis puerperalis
und der Neugeboreneninfektionen.
Dtsch.med.Wschr. Jg.81, 1219-1221 (1956/II)
Möglichkeiten zur Bekämpfung des Staphylo-
kokken-Hospitalismus.
Dtsch.med.Wschr. Jg. 82, 1473-1475 (1957/II)
- KÖRTGE-STÖPPLER, S. u. Nil nocere! Taubheit durch intramuskuläre
G. MITTAG Neomycinanwendung.
Münch.med.Wschr. Jg. 100, 1189-1192(1958)
- KREPLER, P. Der Staphylokokken-Hospitalismus vom
Standpunkt des Pädiaters.
Wiener klin.Wschr. 1957, 943-949
- LAMONT, J.C. Local antibiotics in skin infections.
Brit.J.Derm. 71, 201-210 (1959)
- LANGER, H. Sensibilisierung Hautkranker durch lokale
Anwendung der Antibiotica Xanthocillin
und Chloramphenicol.
Zschr.Haut-Geschl.-krkh. 33, 210-215(1962)
- LEGLER, Fr. Die Entwicklung der Staphylokokken-Empfind-
lichkeit gegen Antibiotica in den Jahren
1959-1963.
Arzneim.-Forsch. 14, 1361-1362 (1964)
- LEPPER, M.H., DOWLING, H.F. Clinical Significance of Antibiotica-
u. G.G. JACKSON Resistant Bacteria.
J.Amer.med.Ass. 157, 327-331 (1955)

- LEVINE, M.J., PERRI, J., A fatal anaphylactic reaction to oral
u. J. J. ANTHONY penicillin.
J. Allergy 31, 487-491 (1960)
- LINDER, F. Chirurgische Staphylokokken-Infekte und
Antibiotica.
Dtsch. Zeitschrift d. Chirurgie,
287, 74-79 (1957)
- LIVINGOOD, C.S., HEAD, O.E., Comparative effects of neomycin and other
SUTTER, R.M. u. F.B. ENGLEBY antibiotics on pyogenic bacteria.
Arch. of Dermat. 69, 43-57 (1954)
- MARCHIONINI, A. u. H. Röckl Moderne Antibiotica in der dermatologi-
schen Praxis.
Zit. bei W. DOHN
Arzneim.-Forsch. 12, 601-606 (1962)
- MARGET, W. u. H. RICHARZ Über Staphylokokken-Infektionen im Kindes-
alter und deren Behandlung.
Dtsch. med. Wschr. Jg. 80, 725-728 (1955)
- MEYER-ROHN, J. Die Beeinflussung besonders resistenter
Bakterien-Stämme durch Farbstoffe u. Bor-
sorbit.
Zschr. Haut-u. Geschl.-krkh. 14, 322-324 (1953)
- Resistenzanalyse von Eitererregern aus der
Sicht des Klinikers.
Münch. med. Wschr. Jg. 103, 2016-2019 (1961)
- Antibioticaresistenz von Bakterien, ihre
Analyse und Ausweichmöglichkeiten in der
Therapie durch neuere Antibiotica.
Zschr. Haut-u. Geschl. krkh. 33, 260-270 (1962)
- Keimresistenz gegen Antibiotica, ihre
Analyse und Bedeutung für die Klinik.
Therap. Gegenw. 101, 391-399 (1962)
- MEYHÖFER, W. Durch Penicillin ausgelöste akute aller-
gische Thrombopenie.
Zschr. Haut-u. Geschl. krkh. 15, 220-226 (1958)
- MÜLLER, M. Zwischenfälle bei der Antibiotica-Therapie.
Kurse ärztl. Fortbild. 12, 357-360 (1962)
- MUTH, H. Experimenteller Beitrag zur Ätiologie der
Mastitis puerperalis.
Dtsch. med. Wschr. Jg. 75, 1072-1074 (1950/II)
- Zur Ätiologie und Prophylaxe der Mastitis
puerperalis.
Med. Klinik Jg. 47, 739-742 (1952)

- NAUMANN, P. Der Elättchentest, seine Kalibrierung und Bewertung. Antibiotica et Chemotherapie 10, 65-80 (1962)
- NEEDHAM, G.M. u. Recent changes in sensivity of Micrococcus pyogenes to various Antibiotic Agents. J. Laborat. Clin. Med. 41, 150-156 (1953)
- D.R. NICHOLS
- NOAK, H. Mastitis pueperalis in der Penicillinära. Geburtsh. u.Frauenhk. 224-246 (1955)
- ODENTHAL, H. Probleme der Staphylokokken-Infektionen im Bereich der inneren Medizin. Dtsch.med.Wschr. Jg 85, 2098-2106 (1960/II)
- ORZECOWSKI, G. Antibiotica Ärztl. Mittl. 1307-1317 (1960)
- PAETZOLD, O.H. Zur Antibiotica-Resistenz der Staphylokokken. Zschr.Haut-u.Geschl.krkh. 31, 267-274 (1961)
- Staphylokokken-Resistenz. Therap. Monat.Mannheim 156-158 (1962)
- PETZOLDT, D. Erfahrungen bei Impetigo contagiosa. Med.Klinik. Jg. 58, 433-435 (1963).
- PEYRI, M. u.Mitarb. La asociacion neomycinica-bacitracina en terapeutica dermatologica local. Actas dermo-sifiliogr. 46, 7171-723 (1955)
- Ref. Zbl. Haut-u.Geschl.krkh. 94, 151, (1956)
- PIRILÄ, V.u.S.ROUHUNKOSKI On Sensitivity to Neomycin and Bacitracin. Acta derm.vener. 39, 470 (1959)
- On Cross-Sensitization between Neomycin, Bacitracin, Kanamycin and Framycetin. Dermatologica (Basel) 121, 335-342 (1960)
- PIRILÄ, V.u.T.WALLENIS Über die ekzematöse Sensibilisierung gegen Neomycin und Bacitracin. Hautarzt 8, 518-519 (1957)
- QUIE, P.G., COLLIN, M. Neomycin-resistant staphylococci. Lancet II, 71, 124-126 (1960)
- u.J.B. CARDLE.
- RAWENGEL, D.u.H.WEYER Lokale Anwendung von Neomycin in der Dermatologie. Zschr.Haut-u.Geschl.krkh. 24, 109-112 (1958)
- ROBINSON, H.M. Local antibiotic therapy Proc. 11 internat. Congr.Dermat.Stockholm 1957 3, 108-112 (1960)
- SIDI, E, HINCKY, M. u. Cross-sensitivation between neomycin and streptomycin. J. Invest.Dermat. 30, 225-231 (1958)
- R. LONGUEVILLE

- SORIN, V.A. u.
S.P. SAPOVALOVA Erhöhte Resistenz und Überkreuz-Resistenz der Bakterien gegenüber Antibiotica des Neomycin-Komplexes von Monomycin, Canamycin und Streptomycin. Antibiotiki (Moskva) 6, 67-71 (1961)
- SCHAUB, F. Schäden und Krankheiten nach Behandlung mit Antibiotica. Internist 3, 431-437 (1962)
- SCHOENMACKERS, J. Zur Pathologie der heutigen Staphylokokken-Infektion. Dtsch. med. Wschr. 85, 2093-2098 (1960/II)
- SCHOLDGEN, W. Zur Ätiologie und Therapie der Sinus pinolidales (Haarnestfisteln). Med.Welt, 1965 1760-1763)
- SCHOOG, M. u.
L. PELTZER. Zur Frage der Sensibilisierung durch Tetracyclin; zugleich ein Beitrag zur Lebensmittel- und Arbeitshygiene. Münch.med.Wschr.Jg. 103, 1108-1110 (1961)
- SCHUPPLI, R. Über den Zusammenhang zwischen Penicillinallergie und Pilzinfektionen. Dtsch. med. Wschr. 87, 333-335 (1962)
- STAUB, H. Nebenwirkungen von Antibiotica. Schw.med.Wschr. Jg. 84, 1379-1381 (1954)
- UNSHELM, E. Die Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus in geburtshilflichen Anstalten. Medizinische 1958/I 785-792
- WAISBREN, B.S. u.
C. STRELITZER In Vitro Activity and Cross Relationships of Antibiotics with Staphylococci and Gram-Negative Bacilli. Antibiotics and Chemotherap., Wash. 10, 545-555 1960
- WAKSMAN, S.A. u. FRANKEL, J. The in Vivo Activity of Neomycin. u. O. GRAESSLE J. Bact. 58, 229-237 (1949)
- WAKSMAN, S.A. u.
H. A. LECHEVALIER Neomycin, a New Antibiotic Active against Streptomycin-Resistant Bacteria including Tuberculosis Organisms. Science 109, 305-307 (1949)
- WALTHER, A.M. u. L. HEILMEYER Antibiotica-Fibel. 2. Aufl. 349-351 (1965)
G. Thieme Verlag Stuttgart
- WEINBERG, W. Topical neomycin in cervical and vaginal infections with special reference to Bacillus proteus infections. S. Afric. Med. J. 1955, 14-16
- ZANGGER, J. Bakteriologische Empfindlichkeitsprüfung des neuen Antibioticums Kanamycin. Dtsch. med. Wschr. Jg. 85, 142-145 (1960)

L e b e n s l a u f

Am 10.8.1928 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Simon A v a k i a n in Chuchtar/Iran geboren. Ich bin Christ und habe die iranische Staatsangehörigkeit.

Nach 6-jähriger Grundschule besuchte ich von 1943 - 1949 die Oberschule zu Isfahan und Teheran. Letztere verließ ich mit dem Reifezeugnis.

1950 ging ich nach Hamburg und studierte dort von 1951 - 1953 die ersten fünf vorklinischen Semester Medizin.

Danach mußte ich mein Studium, finanzieller Schwierigkeiten wegen, drei Semester aussetzen.

Im Sommer-Semester 1955 setzte ich mein Studium in Marburg fort, wo ich im September 1955 die ärztliche Vorprüfung bestand und nach Absolvierung der klinischen Semester 1959 das medizinische Staatsexamen ebenda ablegte.

Vom 1.2. bis zum 31.5.1960 war ich in der Universitäts-Strahlenklinik in Marburg, vom 1.6.1960 bis zum 15.3.1961 im Maria-Hilf-Krankenhaus zu Bochum-Gerthe in der inneren Abteilung, vom 15.3. bis zum 31.7.1961 auf der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Velbert, vom 1.8. bis zum 31.12.1961 in der geburtshilfflich-gynäkologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses in Velbert und vom 16.1. bis zum 31.5.1962 in der Universitäts-Hautklinik zu Giessen als Medizinalassistent tätig. Seit dem 1.6. bis zum 31.12.1962 war ich wieder in der inneren Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses beschäftigt.

In der urologischen Abteilung des St. Josef-Hospitals zu Herne Solingen war ich vom 1.1. bis 31.12.1963 als Assistenzarzt angestellt. Seit dem 1.1.1964 bis zum heutigen Tage bin ich erneut in der inneren Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses zu Bochum-Gerthe tätig.

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546